

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica



**ESTUDIO DE
REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA EN
2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-
DIONAS.**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Félix L. Buenadicha Loarte

Bajo la dirección de la Doctora:
Mónica María Söllhuber Kretzer

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2024-2

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



**ESTUDIO DE
REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA EN
2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONAS.**

FÉLIX L. BUENADICHA LOARTE

MADRID, 2002

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



**ESTUDIO DE
REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA EN
2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONAS.**

Memoria que para optar al
Grado de Doctor en Farmacia
presenta
Félix L. Buenadicha Loarte

ESTUDIO DE
REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA EN
2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONAS.

Directora: Mónica M. Söllhuber Kretzer

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica
Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Julio, 2002

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas:

A mi familia, por sus esfuerzos y comprensión en todo momento.

A la Dra. Carmen Avendaño López, directora del proyecto de investigación, por admitirme en su equipo y su colaboración en este trabajo.

A la Dra. Mónica M. Söllhuber Kretzer, por el tiempo y esfuerzos dedicados en este trabajo.

A M^a Jesús, Maite, Gema, Marisa, José Luis, Fernando Martínez, Fernando Hernández, y al resto de compañeros del laboratorio 3 durante estos años por los buenos ratos y horas de trabajo compartidas.

Al resto de compañeros y profesores del Departamento.

Muchas gracias a todos.

A mis padres

ELENA DE LA CUESTA ELOSEGUI, PROFESORA TITULAR DE QUÍMICA ORGÁNICA Y DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA, EN LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

“ESTUDIO DE REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA EN 2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONAS”

que presenta D. FÉLIX L. BUENADICHA LOARTE para optar al Grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo la dirección de la Dra. Dña. Mónica M. Söllhuber Kretzer, Profesora Titular de este Departamento.

Y para que conste donde proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid, a 21 de Mayo de dos mil dos.

Fdo. Elena de la Cuesta Elosegui

Dña. MÓNICA M. SÖLLHUBER KRETZER, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA, EN LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

“ESTUDIO DE REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA EN 2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONAS”

que presenta D. FÉLIX L. BUENADICHA LOARTE para el Grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección. El trabajo reúne las condiciones necesarias para ser juzgado por el tribunal correspondiente, por lo cual procede su presentación.

En Madrid, a 21 de Mayo de dos mil dos

Fdo. Mónica M. Söllhuber Kretzer

CANCER DE ESOFAGO.

En caso de cáncer en el extremo superior del esófago, recúrrase, desde el comienzo, al tratamiento curativo o sea la ablación de la parte enferma. Cuando el tumor es muy extenso y ha invadido los órganos vecinos, así como en caso de cáncer intratorácico, prescribase una alimentación líquida o semilíquida y recúrrase al tratamiento paliativo: dilatación prudente, progresiva y temporal del conducto con bujías blandas, bajo la inspección de la vista; sonda permanente (una sonda muy larga que llegue desde el estómago hasta el exterior, o una sonda corta colocada a permanencia en la estrechez); lavados de la parte enferma para luchar contra las infecciones neoplásicas con una disolución de formol, y aplicaciones directas de radio (10 centigramos introducidos con un tubo, bajo la inspección de la vista, en la región estenosada durante tres, cuatro o cinco horas; se repetirán las aplicaciones cada ocho o quince días, hasta el número de tres o cuatro). Cuando la deglución se hace difícil para los líquidos, practíquese la gastrostomía.

Extraído de: "Guía y formulario de Terapéutica", Dr. V. Herzen. Hijos de J. Espasa, editores, undécima edición. Barcelona 1920.

ÍNDICE

1.- Introducción y objetivos.

1.1.- Los fármacos antineoplásicos y la resistencia a múltiples fármacos (MDR) de las células cancerígenas.....	3
1.2.- Los inhibidores de MDR.	9
1.3.- Fumiquinazolininas y Fiscalinas.	22
1.4.- Bibliografía.....	23

2.- Métodos y resultados.

2.1.- Antecedentes sobre la estereoquímica de la 2,4-dimetil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona y estructuras afines..	33
2.2.- Antecedentes relativos a la síntesis del sistema tricíclico 2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	39
2.3.- Síntesis del esqueleto de 2,5-piperazinadiona.	
2.3.1. Síntesis de 1-bencil-3-metil-2,5-piperazinadiona y 3-metil-2,5-piperazinadiona.....	47
2.3.2. Síntesis de 1-bencil-1-(feniletil)-3(6)-alquil-2,5-piperazinadionas.....	50
2.4.- Síntesis de los sistemas 2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	
2.4.1. Síntesis de 2,4-dialquil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas.	52
2.4.2. Síntesis de 1-alkil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas.	53
2.5.- Reactividad de (4 <i>S</i>)-4-alkil-2-bencil -2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona frente a algunos electrófilos.	
2.5.1.a Reactividad de (4 <i>S</i>)-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona (39) frente a derivados halogenados.....	58
2.5.1.b Reactividad de (4 <i>S</i>)-2-bencil-4-isopropil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona (41) frente a derivados halogenados. .	73
2.5.2. Reactividad de (4 <i>S</i>)-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona (39) frente a benzaldehído.	79
2.5.3. Reactividad de (4 <i>S</i>)-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona (39) frente a cloruros de ácido.....	81

2.6.- Comportamiento de (1' <i>R</i> ,4 <i>S</i>) (42) y de (1' <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-1'-feniletil-4-metil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona (43) frente a reacciones de alquilación.	84
2.7.- Reactividad de (1 <i>S</i>)-2-bencil-1-metil (51) y (1 <i>S</i>)-2-bencil-1-isopropil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona (53) frente a derivados halogenados.	88
2.8.- Aproximaciones a la síntesis de la fumiquinazolina F y la fiscalina B.	99
2.9.- Bibliografía.	107
3.- Valoración biológica.	
3.1.- Resultados preliminares.	113
3.2.- Ensayos con el compuesto 67a	117
3.3.- Bibliografía.	121
4.- Parte experimental.	
4.1.- Introducción.	125
4.2.- Parte experimental.	
4.2.1. Síntesis de 2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	
4.2.1.1. Síntesis de 39 y 40	127
4.2.1.2. Síntesis de 45 y 46	133
4.2.1.3. Síntesis de 41	138
4.2.1.4. Síntesis de 42 y 43	140
4.2.1.5. Síntesis de 51 , 53 , 52 , 46 y 56 .	
4.2.1.5.a. Síntesis de 51 y 53	144
4.2.1.5.b. Síntesis de 52 y 46	154
4.2.1.5.c. Síntesis de 56 .	
4.2.2. Estudios de reactividad de derivados de 2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	
4.2.2.1. Estudios de reactividad de 39 y 40 .	
4.2.2.1.a.1. Con derivados halogenados.	167
a.2. Estudios de dialquilación.	187
4.2.2.1.b. Transformación de 66c en 65c	202
4.2.2.1.c. Con benzaldehído.	203
4.2.2.1.d. Con cloruros de ácido.	204
4.2.2.2. Estudio de reactividad de 41 .	
4.2.2.2.a. Con derivados halogenados.	209

4.2.2.2.b. Estudio de dialquilación.	221
4.2.2.2.c. transformación de 71h en 72h	224
4.2.2.3. Estudios de reactividad de 42 y 43	225
4.2.2.4. Estudio de reactividad de 51	232
4.2.2.5. Estudio de reactividad de 53	245
4.2.2.6. Estudios de reactividad de 46 y 56 . Síntesis de Fiscalina B y (S)-Fumiquinazolina F.	252
4.3.- Anexo.	265
4.4.- Bibliografía.	269
5.- Espectros representativos.	271
6.- Conclusiones.	314
7.- Lista de productos.	320

1. INTRODUCCIÓN

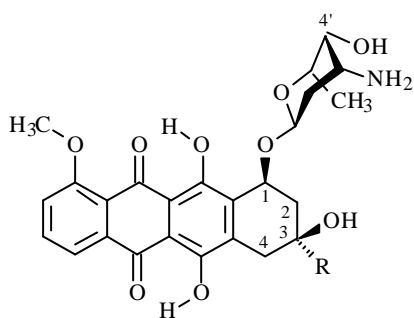
1.1. Los fármacos antineoplásicos y la resistencia a múltiples fármacos (MDR) de las células cancerígenas.

Aproximadamente el 50% de las neoplasias con tumores no extendidos se pueden curar por cirugía y radioterapia. Del 50% restante, alrededor de un 10% se curan con quimioterapia sistémica. En este grupo se encuentran las leucemias y los sarcomas infantiles, el coriocarcinoma de adultos, etc. Por desgracia, el resto de los procesos con metástasis tienen difícil curación.

Desde hace más de 20 años se sabe que uno de los mayores obstáculos, que impide combatir el cáncer de una forma efectiva con agentes quimioterápicos, es el desarrollo de resistencias por parte de las células cancerígenas frente a estos fármacos.¹⁻³ Esta resistencia a múltiples fármacos (MDR) se caracteriza por una disminución de sensibilidad por parte de la célula cancerígena frente a una amplia gama de agentes quimioterápicos no relacionados mecanísticamente o estructuralmente entre sí.⁴ Esta resistencia puede aparecer durante la terapia primaria (resistencia intrínseca) o durante el tratamiento (resistencia adquirida).

Entre los diversos mecanismos de resistencia existentes⁵ se encuentran alteraciones en las rutas metabólicas primarias, sobreexpresión de enzimas diana y alteraciones en el transporte. Se hará referencia aquí a la sobreexpresión de determinadas proteínas de transporte.⁶

Entre los agentes quimioterápicos que sufren este fenómeno de resistencia (MDR) se pueden citar las antraciclinas (**1-5**), la mitramicina (**6**), la actinomicina D (**7**), los



Antraciclina:

1, Daunorrubicina R= COCH₃

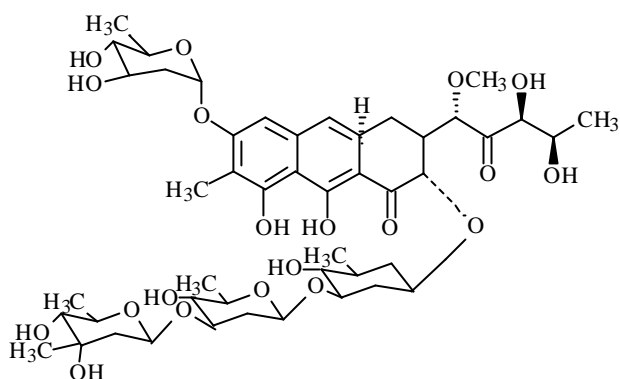
2, Doxorubicina R= COCH₂OH

3, Epirubicina R= COCH₂OH

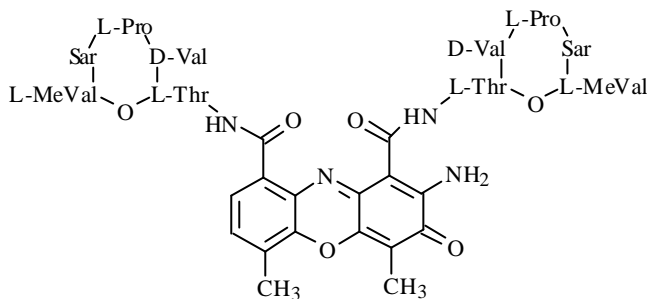
4' = OH epi

4, Zorubicina R= $\begin{matrix} \text{C}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

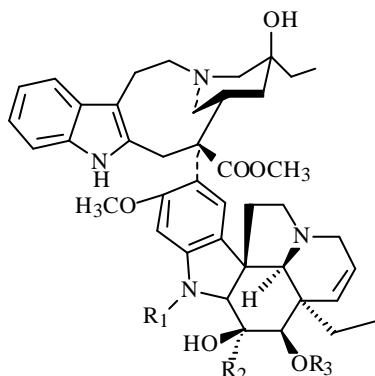
5, Idarrubicina (10-desmetoxidaunorrubicina)



6, Mitramicina



7, Actinomicina D

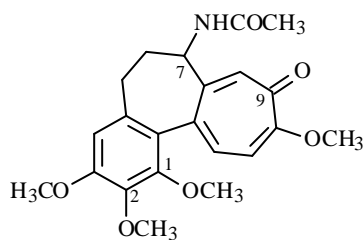


Alcaloides de la Vinca:

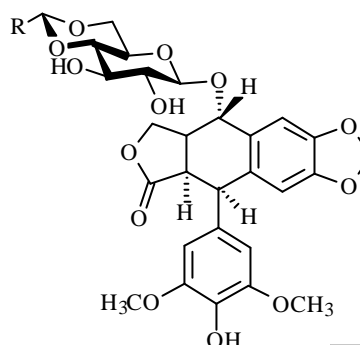
8, Vinblastina R₁ = CH₃, R₂ = COOCH₃, R₃ = COCH₃

9, Vincristina R₁ = CHO, R₂ = COOCH₃, R₃ = COCH₃

10, Vindesina R₁ = CH₃, R₂ = CONH₂, R₃ = H

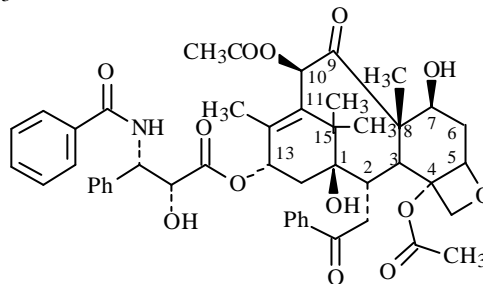


13, Colchicina



11, Tenipósido R =

12, Etopósido R = CH₃



14, Paclitaxel

Figura 1.

alcaloides de la *Vinca* (vincristina, vinblastina y vindestina **8-10**), las epipodofilotoxinas (como el tenipósido y el etopósido) (**11-12**), la colchicina (**13**), el paclitaxel (**14**) y otros productos naturales (figura 1).

En un trabajo pionero, Biedler y Riehm describieron fenómenos de resistencia a múltiples fármacos,⁷ en varias sublíneas celulares, a las que se había administrado concentraciones crecientes de actinomicina D. Posteriormente se observó que existía una resistencia cruzada con otros fármacos y se correlacionó con el peso molecular de éstos.

Hansch y col.,⁸ después de realizar un estudio QSAR en el que establecieron que la resistencia a múltiples fármacos aumentaba con el tamaño y peso molecular de los fármacos, postularon que, aunque fueran posibles muchos mecanismos por los cuales las células se hagan resistentes, no parecía existir resistencia cruzada entre citotóxicos de tamaño pequeño (como hidroxiurea, 5-flúoruracilo ó 6-mercaptopurina) y grande (como mitramicina, valinomicina, actinomicina D, bleomicina y liblomycinina). Se puede proponer por ello que la eficacia de un régimen quimioterapéutico sería mayor si se administra a las células resistentes agentes antineoplásicos con características opuestas a las del agente que originó la resistencia.

Inicialmente se han propuesto dos mecanismos principales para explicar la disminución de la concentración de agentes quimioterápicos dentro de la célula: una disminución de la permeabilidad de membrana^{7,10a,11} y un aumento del eflujo de quimioterápicos a través de un mecanismo de transporte dependiente de energía.¹²

Adicionalmente se han encontrado alteraciones en la actividad de algunas dianas quimioterápicos como la topoisomerasa¹³ o la timidilato sintetasa, en el metabolismo del glutatión,^{13,14} en la sobreexpresión de sorcina¹³ (una proteína citosólica de peso molecular 22 kDa), en la incapacidad de iniciar la apoptosis y en cambios del pH intracelular.

En el caso al que hace referencia este trabajo, el mecanismo de acción MDR en células cancerígenas humanas se debe a la sobreexpresión de diferentes proteínas de transporte de membrana, entre las que destacan principalmente dos, la glicoproteína P o P-gp^{10b} y la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (multidrug resistance associated protein, MRP),¹⁶ ambas dependientes de ATP. Adicionalmente hay que mencionar la “breast cancer resistance protein” (BCRP),⁵¹ la “lung resistance protein” (LRP),⁵³ y la “major vault protein” (MVP).⁵⁴

La glicoproteína P (P-gp), descrita por Ling en 1976,^{10b} es la más estudiada. Es una proteína de membrana de peso molecular 170 kDa (GP-170), formada por 1280 aminoácidos dispuestos en dos regiones homólogas, cada una compuesta por seis hélices α y un dominio de unión a ATP.

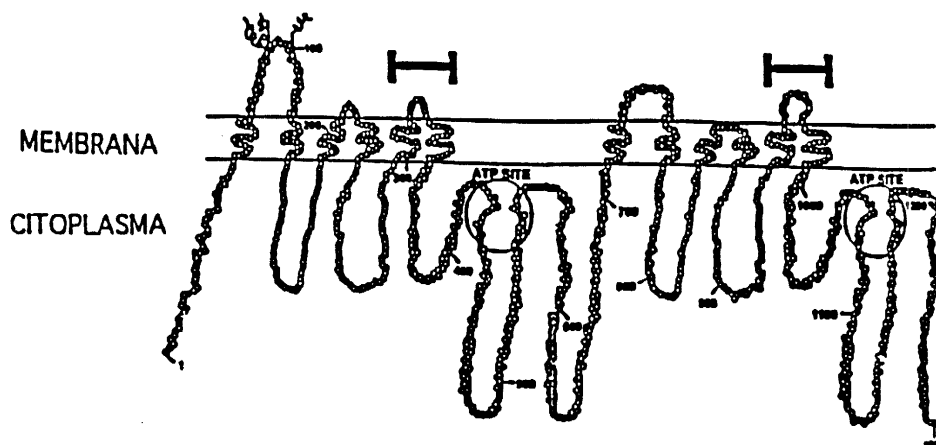


Figura 2. Modelo de glicoproteína-P humana. Los círculos representan las zonas de unión del ATP. (α) Representa aminoácidos cuya mutación ha demostrado alterar el transporte.

La glicoproteína GP-170 pertenece a un sistema de transporte dependiente de ATP^{20,21} que incluye más de 30 proteínas semejantes en su secuencia y organización, conocido como ABC (ATP Binding Cassette).

Se la define como una bomba de cationes orgánicos.²² El transporte de fármacos requiere hidrólisis de ATP, y la unión de fármacos y ATP a la glicoproteína P induce cambios conformacionales en la proteína de forma que los fármacos se desplazan desde la parte interior a la exterior de la membrana plasmática.³¹ La proteína MRP también es una proteína de transporte ABC de 190 kDa.^{16a,25} Generalmente transporta metabolitos conjugados con glutatión o glucurónidos. A diferencia de la glicoproteína P es capaz de transportar aniones orgánicos.²⁶

La glicoproteína-P se encuentra de forma natural en células de la corteza adrenal, células del epitelio del túbulo proximal, en la superficie de hepatocitos, en células de la mucosa del intestino delgado y grueso, páncreas, en células endoteliales de los capilares de cerebro y testículos, en placenta, en linfocitos, en médula ósea y otros tejidos.^{27,44,8,45,29} Su función fisiológica no está del todo clara, pero parece ser la responsable de la desintoxicación de xenobióticos y sustancias endógenas lipófilas.³⁰

La expresión de la glicoproteína-P está codificada en humanos por el gen *mdr1* (también conocido como gen *pgyl*)¹⁵ y su sobreexpresión se observa en cánceres tratados con quimioterapia que se encuentran en tejidos que normalmente no expresan este gen.

La asociación de ambos fenómenos se ha observado particularmente, en leucemias, linfomas, mielomas múltiples, neuroblastomas y en ciertos tipos de sarcoma.³¹⁻³⁵ Los tumores malignos que se encuentran en tejidos donde se expresa normalmente dicho gen, como hígado, páncreas, cápsulas suprarrenales y, especialmente, renal, pueden responder inicialmente a la quimioterapia, pero cuando se producen las recidivas es frecuente que expresen más glicoproteína P.^{32b,33b} La expresión de oncogenes específicos como *Ras*, puede activar la expresión del gen *mdr 1* y recientemente se ha sugerido, que el proceso de malignización “*per se*” puede ser debido a la expresión o sobreexpresión del gen *mdr1*⁴¹ siendo un indicador de un pronóstico muy negativo, ya que indica no sólo resistencia a los fármacos MDR sino que también es un marcador de la malignidad de los cánceres.³⁸⁻⁴¹ Este diagnóstico puede realizarse⁴² por técnicas de biología molecular (a nivel de mRNA), por técnicas inmunológicas (cuantificación de P-gp), o por medición del transporte por técnicas de fluorescencia (rodamina 123⁴³ o Hoechst 33342⁴⁴).

A pesar de toda la información acumulada hasta la fecha, aún no se dispone de un modelo claro y funcional para la P-gp.^{45a} En la figura 3 se esquematiza un modelo, en el que los doce dominios transmembrana se agrupan entre sí, formando un canal que realiza dos funciones: reducir el influjo y aumentar el eflujo. Los fármacos que penetran en la célula por difusión pasiva (en su mayor parte anfipáticos y muy solubles en lípidos) serían eliminados de la membrana antes de que penetren en el citoplasma (disminución del influjo), y los que han penetrado en la célula porque han eludido el sistema de transporte que nos ocupa, o porque éste no disponía de energía, serían eliminados desde la capa interna de la membrana.

En la imagen se representa una única molécula de proteína, pero no parece estar claro que el poro esté formado por una o más moléculas de glicoproteína-P formando un dímero.^{45b}

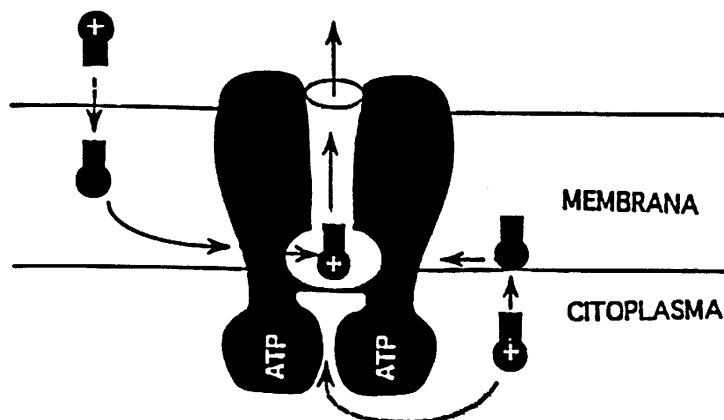


Figura 3. Modelo de mecanismo de acción de la glicoproteína-P.

Se han encontrado hasta el momento tres lugares de fijación de fármacos:^{48,49} el sitio de fijación H, selectivo para la colchicina y Hoechst 33342, el sitio de fijación R, selectivo para la rodamina 123 y antraciclinas y un tercer sitio de fijación que parece no intervenir en el transporte de fármacos.

Además de su implicación en los fenómenos MDR, se sabe que la glicoproteína-P interviene en el transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica, restringiendo la entrada de fármacos que son sus sustratos,³⁶ y que, la inhibición de la glicoproteína-P intestinal puede aumentar la absorción de dichos fármacos. Así, el paclitaxel, que normalmente se administra por infusión intravenosa, aumenta diez veces su biodisponibilidad cuando se administra por vía oral con un inhibidor de dicha proteína.³⁷

1.2. Los inhibidores de MDR.

Una de las metas de investigación en la terapia del cáncer está dirigida a eliminar o contrarrestar la resistencia a quimioterápicos que venimos comentando. Esto se podría lograr de dos formas: una sería la búsqueda de quimioterápicos con actividad en células cancerígenas MDR, la segunda estaría dirigida a modificar la resistencia de la célula cancerígena, por ejemplo interfiriendo la función de la bomba de fármacos. Una interferencia de la proteína GP-170 trae como consecuencia una resensibilización de la célula cancerígena resistente frente al quimioterápico *in vitro*, debido a la inhibición del eflujo del fármaco.

En 1981 describen Tsuruo y cols.⁵⁰ que el verapamilo (**15**) es capaz de reestablecer en células MDR la sensibilidad a los alcaloides de la *Vinca* a dosis no tóxicas. Desde este descubrimiento, se han encontrado moléculas de diferentes acciones farmacológicas que presentan acción reversora de la resistencia MDR (agentes modificadores de resistencia= AMR).⁵¹ Entre ellos se pueden mencionar moduladores de canales de calcio e inhibidores de calmodulina (figura 4), ciertas cefalosporinas hidrófobas, análogos de antraciclinas y alcaloides de *Vinca*, antiarrítmicos (quinidina), antihipertensores (reserpina), agentes lisosomotrópicos, antiestrógenos, agentes inmunosupresores, etc.⁵² Al parecer, estos agentes actúan por inhibición competitiva, si bien no está claro que todos actúen competitivamente en el sentido cinético. En su presencia, el sistema de transporte activo se ocupa de bombearlos al exterior, mientras que los fármacos citotóxicos se almacenan en el interior celular.^{53,54} Se han propuesto dos lugares de unión diferentes para los sustratos y los inhibidores, interaccionando estos dos sitios de forma cooperativa. El sexto dominio de transmembrana y los aminoácidos 61, 64 y 65 del primer dominio de transmembrana parecen jugar un papel importante en la especificidad de los sustratos y en la sensibilidad a los AMR.^{55,56}

Existen algunos estudios iniciales sobre los posibles requerimientos estructurales de las moléculas reversoras de MDR, pero debido a su gran diversidad estructural, sólo se ha logrado comparar su hidrofobia. Así, las circunstancias estructurales que se asocian a la actividad reversora de MDR en líneas celulares con sobreexpresión del gen *mdr1*, son un dominio aromático plano y dos grupos amino, de los cuales uno posee una carga positiva a pH fisiológico.⁵⁷ La utilización de programas como MULTICASE (“Multiple Computer Automated Structure Evaluation”), que generan automáticamente parámetros en forma de fragmentos moleculares para seleccionar a los

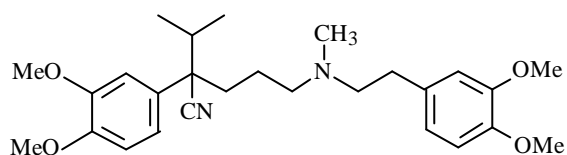
mejores “bióforos” y eludir a los “biófobos”, indica que dentro de los compuestos portadores del mismo bióforo, la variable más significativa encontrada por análisis de regresión múltiple es el log P.⁵⁹

Desgraciadamente, las elevadas concentraciones necesarias de los AMR hasta ahora conocidos hace que los efectos secundarios sean múltiples, por lo que el diseño y desarrollo de nuevos y mejores quimiosensibilizadores es uno de los objetivos más interesantes en la actual investigación antitumoral.

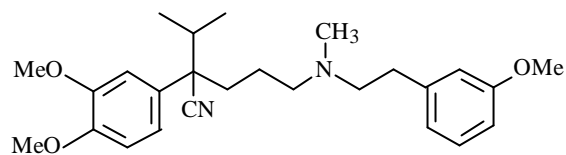
Como se ha indicado anteriormente, desde el descubrimiento del verapamilo como AMR en 1981, se han estudiado una gran variedad de sustancias, véase para ello la revisión realizada recientemente en este grupo de trabajo.¹⁵² Destacaremos aquí sólo aquellos agentes que hayan presentado algún interés clínico especial, o que tengan estructuras de interés.

Los moduladores de los canales de calcio son los fármacos que primeramente se estudiaron dando lugar, tanto a las arilalquilaminas como las dihidropiridinas, a agentes reversores MDR muy activos.

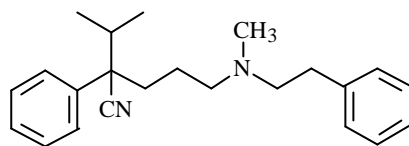
El verapamilo, que se emplea como patrón en estudios de reversores MDR, fue uno de los primeros ensayados en clínica^{60,61} y es el cabeza de serie de nuevos derivados.^{62,63} Dentro de esta familia también se han estudiado el emopamilo y devapamilo entre otros.⁶⁴ Como en estas estructuras ambos enantiómeros presentan la misma actividad reversora MDR, y con el fin de evitar al máximo efectos cardiovasculares, se ha optado por estudiar el dexverapamilo,^{65,66} isómero R del verapamilo de una actividad bloqueante de canales de calcio 10 veces menor que su enantiómero S, observándose resultados positivos en tumores resistentes a agentes quimioterápicos al administrar conjuntamente el dexverapamilo con doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido y vincristina entre otros.



15, Verapamilo



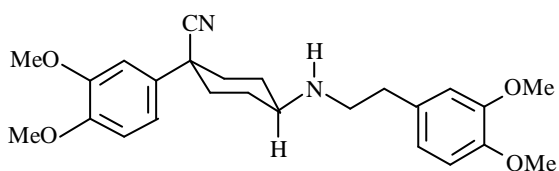
16, Devapamilo



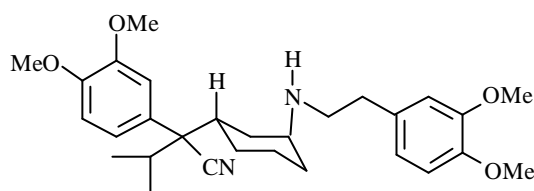
17, Emopamilo

Figura 4. Moduladores de canales de Ca^{2+} .

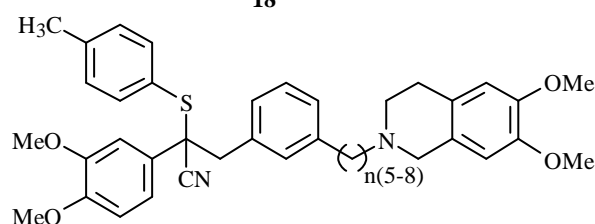
Por otra parte se han obtenido resultados positivos al realizar variaciones estructurales que influyen de forma negativa en la actividad moduladora de canales de calcio. Así por ejemplo los análogos rígidos **18**, **19** y **20**, de baja actividad sobre canales de calcio, presentan una acción reversora MDR análoga al verapamilo.⁶⁷⁻⁷⁰ Resultados parecidos se obtienen en derivados tipo **21**⁷¹ en los que R^2 es un sistema aromático voluminoso (p.e. 9-antranilmetilo).



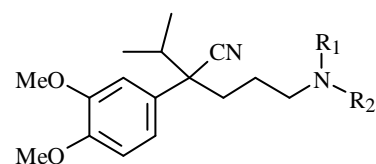
18



19

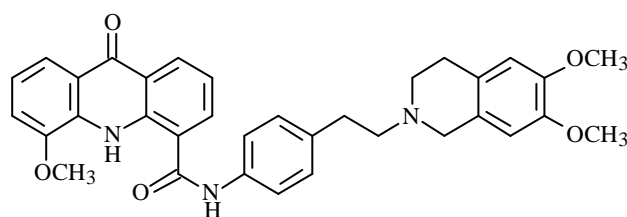


20



21

$\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3$
 $\text{R}_2 =$ benzihidrido,
 9-fluorenilo, 9-antranilo,
 9-antranilmetilo,
 9-fenantrilo.

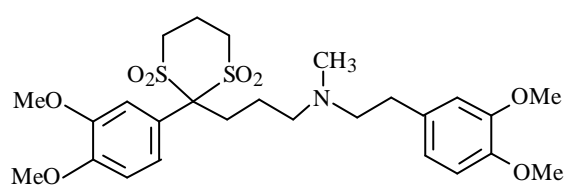


GF 120918

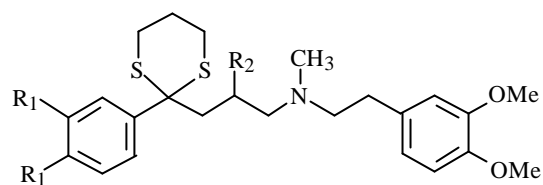
Figura 5. Análogos rígidos.

Modificaciones a partir de **20** en el extremo 2-fenil-2-feniltioacetnitrilo han llevado al compuesto GF-120918⁷² inhibidor potente MDR,⁷³⁻⁷⁵ que presenta gran actividad frente a doxorubicina, vinblastina y etopósido⁷⁶ (superior a la dextriguldipina, ciclosporina A y valsopodar).⁷⁷

Variaciones estructurales en el tiapamilo también han conducido a derivados muy activos como Ro 11-2933 y Ro 11-5760.⁷⁵⁻⁷⁸



22, Tiapamilo

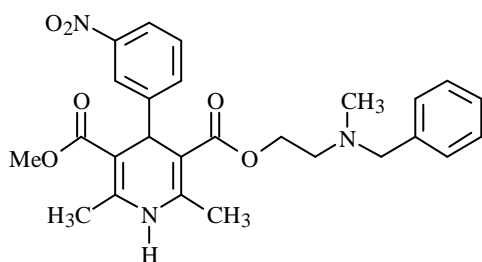


23, Ro 11-2933 R₁= R₂= H

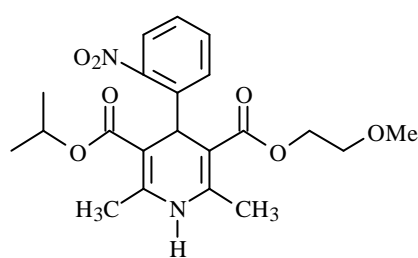
24, Ro 11-5160 R₁= OCH₃ R₂= CH₃

Figura 6. Tiapamilo y derivados.

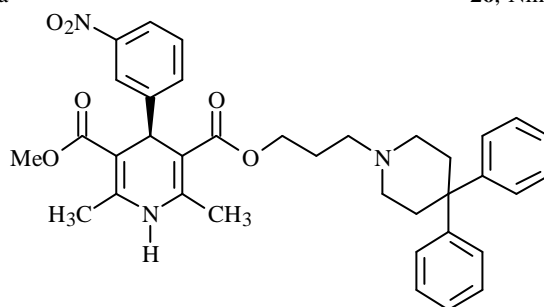
En las dihidropiridinas, la búsqueda de AMR también se ha dirigido hacia una eliminación del efecto bloqueante de canales de calcio empleándose el enantiómero menos activo, como sucede en el caso de la nicardipina, nimodipina y niguldipina, entre otros,



25, Nicardipina



26, Nimodipina



27, Dexniguldipina

Figura 7. Dihidropiridinas.

destacando entre ellos la dextriguldipina (isómero *4R*)^{82,83} que se ha estudiado intensamente en clínica^{84,85} y presenta la particularidad de tener adicionalmente una buena actividad antineoplásica.⁸⁶⁻

88

Se aprecia que la introducción de radicales básicos en el éster de la posición 3 del sistema de dihidropiridina favorece la actividad reversora *in vivo*.⁸⁹ Por otra parte, la alquilación en la posición *N*-1 (PAK-200)^{90,91} así como la aromatización del sistema de dihidropiridina (PAK-104P),⁹² variaciones que anulan la actividad sobre canales de calcio, influyen muy positivamente en la actividad reversora MDR.

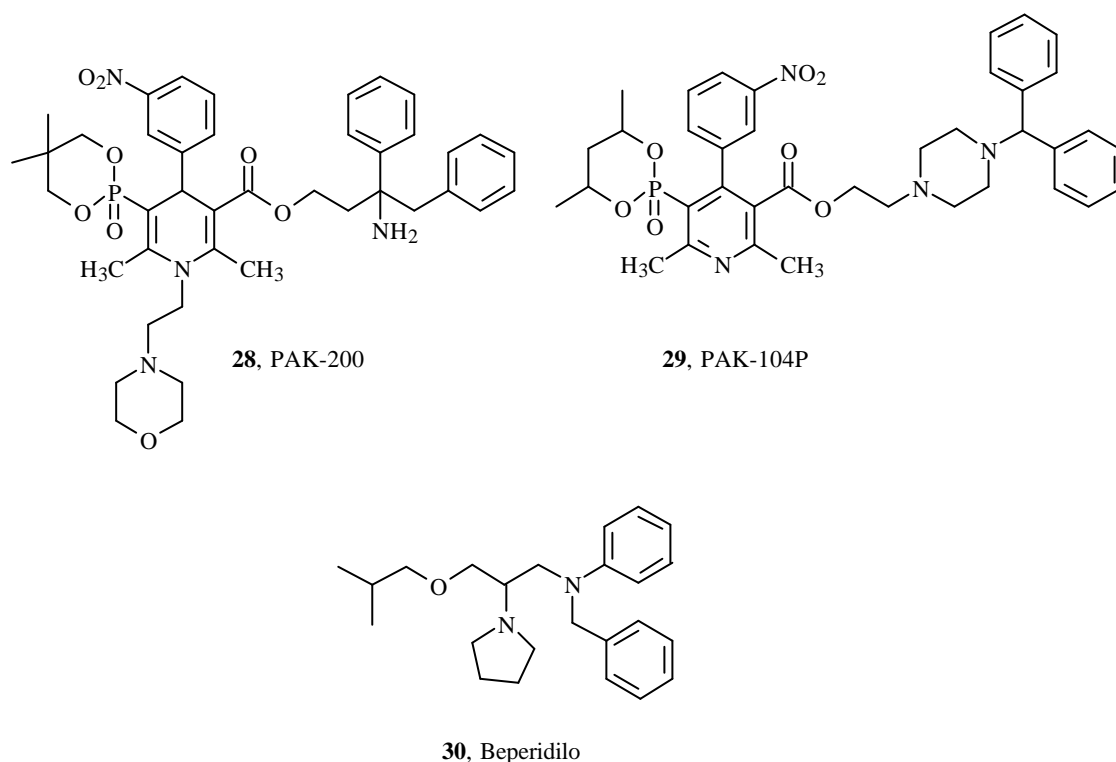
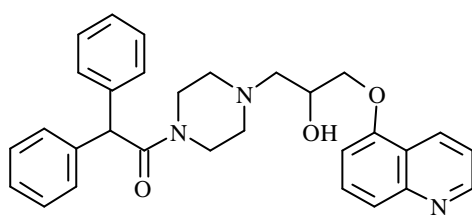
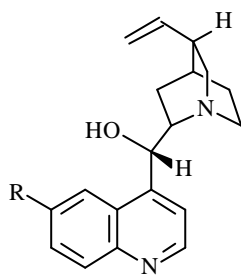


Figura 8.

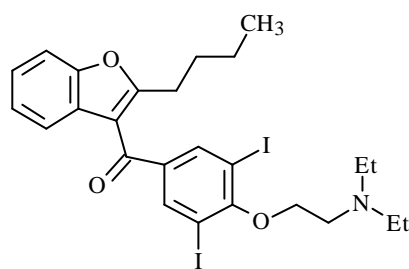
Adicionalmente se ha encontrado actividad reversora MDR en moduladores de canales de calcio de familias diferentes a las dos mencionadas anteriormente, como es el caso del beperidilo, de acción análoga al verapamilo con la ventaja de presentar menos efectos secundarios, según han mostrado los ensayos clínicos.^{93,94}



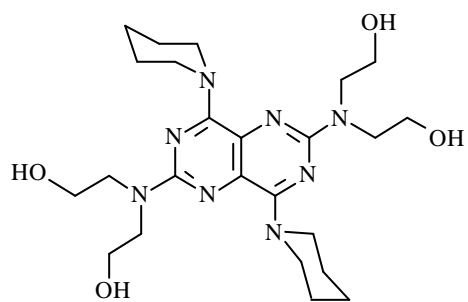
31, MS-209



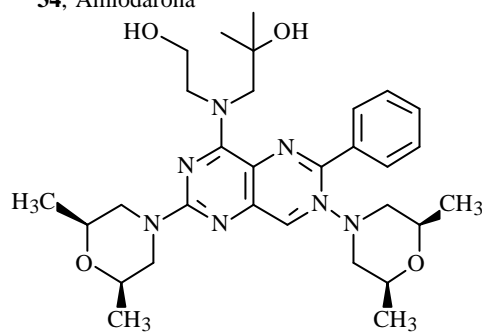
32, Quinidina R= OCH₃
33, Cinchocina R= H



34, Amiodarona



35, Dipiridamol DPM



36, BIBW 22

Figura 9.

Los agentes antiarrítmicos y vasodilatadores más representativos con acción reversora MDR están representados en la figura 9, siendo los más potentes el derivado del dipiridamol BIBW22,⁹⁵ 100 veces más potente que el dipiridamol, y la ariloxipropanolamina MS-209⁹⁶ que está actualmente en ensayos clínicos. De su estructura son de destacar sus anillos aromáticos situados fuera del plano de la molécula y responsables de interacciones π con su sitio de fijación.⁹⁷

Los agentes neurolépticos derivados de la fenotiazina como por ejemplo la trifluoperazina,⁹⁸ y el derivado del tioxanteno flupertixol⁹⁹ (figura 10) presentan muy buena acción reversora de MDR. Además el isómero geométrico *trans*, inactivo como antagonista de dopamina, es de 2-3 veces más activo como reversor MDR que el *cis*, reduciéndose de esta forma adicionalmente los efectos secundarios.¹⁰⁰⁻¹⁰² Sobre estas estructuras se ha realizado muchos estudios de relación estructura-actividad,¹⁰³⁻¹⁰⁴ resultando más efectivas estructuras piperazínicas o piperidínicas unidas a sistemas tricíclicos halogenados.¹⁰⁶

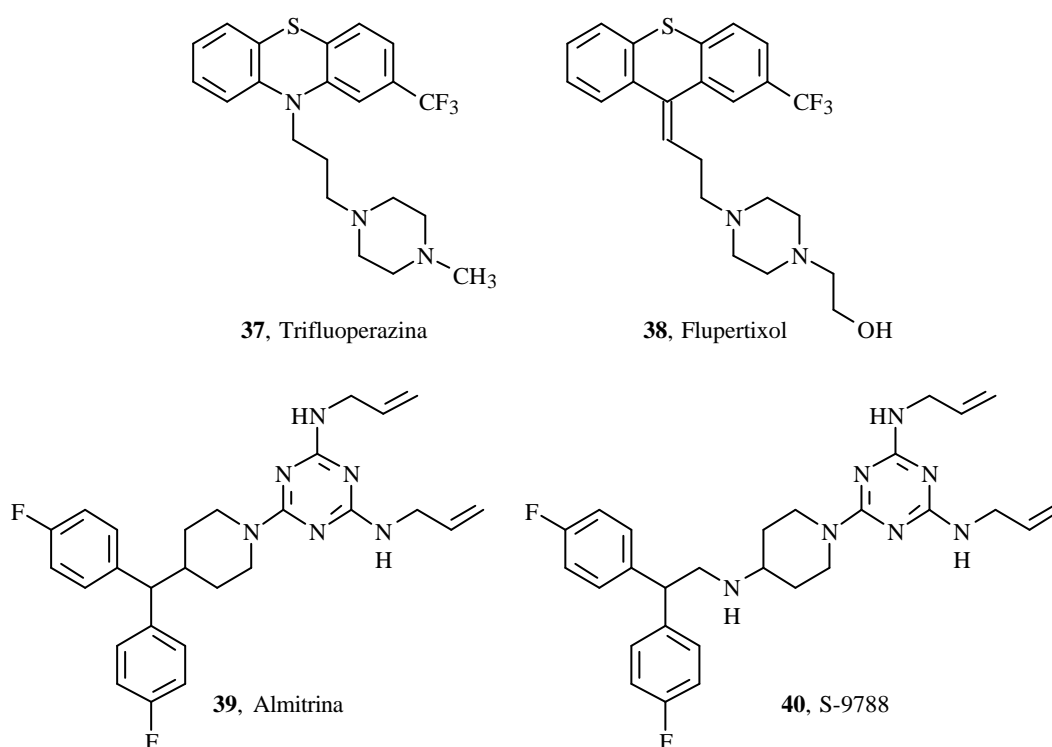


Figura 10.

A este modelo estructural de piperazina o piperidina unido a un sistema aromático complejo pertenece también el estimulante respiratorio almitrina,¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ cuyo derivado S-9788 (figura 10) presenta actividad inhibitoria MDR muy prometedora, a pesar de sus efectos secundarios debidos a su afinidad por los canales de calcio.¹¹⁰ Es más potente que el verapamilo¹¹¹ y la ciclosporina A.¹¹²

Entre las hormonas esteroídicas presentan acción inhibitoria MDR la progesterona^{113,114} y algunos análogos, como los acetatos de megestrol¹¹⁵ y medroxiprogesterona¹¹⁶ así como el antagonista mifepristona (RU 486).^{117,118} Sus sitios de unión son diferentes a los del verapamilo, pero presentan una actividad sinérgica con éste.¹¹⁴ Entre los antiestrógenos¹⁴⁷ representados en la figura 11 destacan ICI 164384¹¹⁹ y ICI 182780.¹²⁰

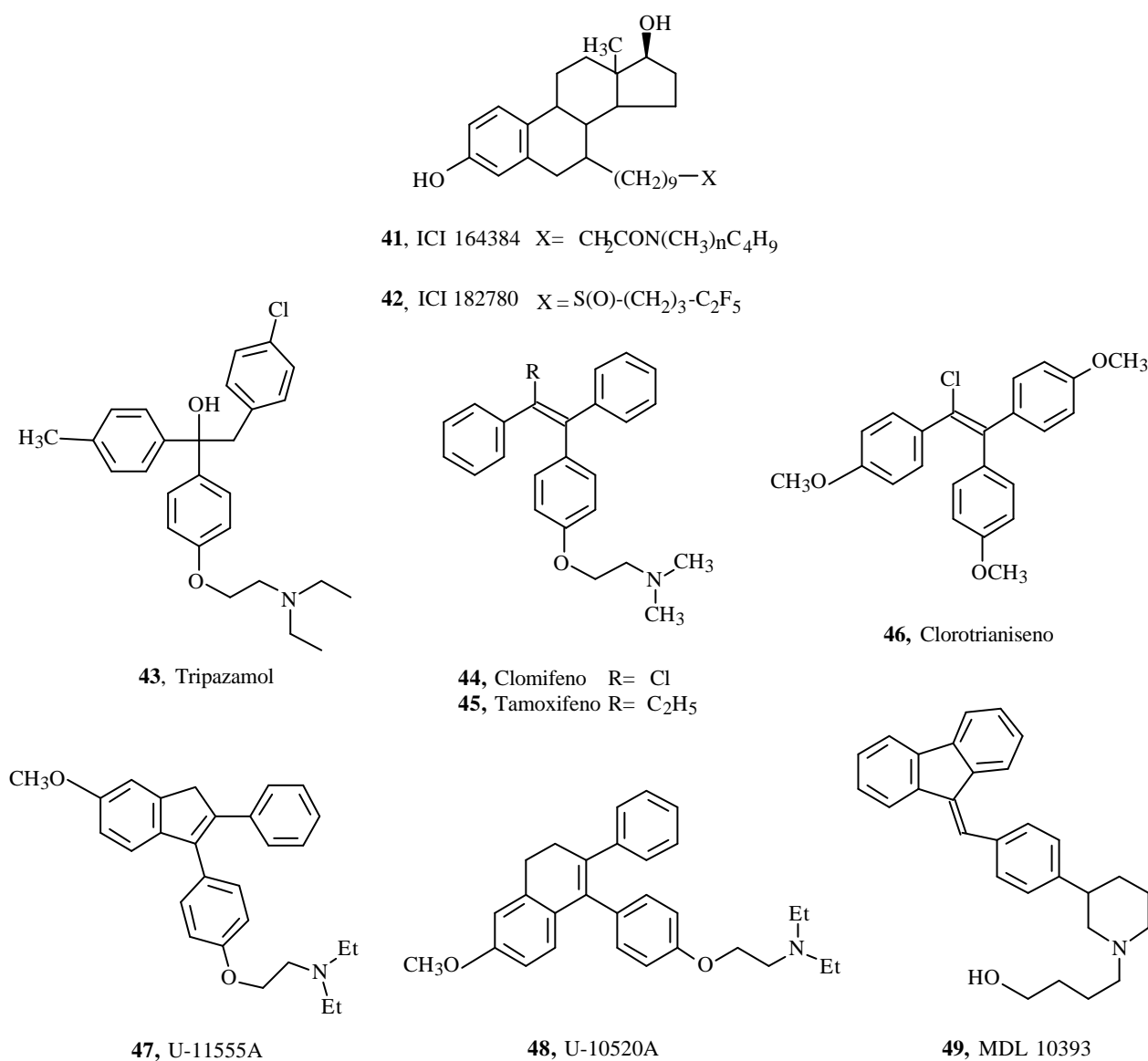


Figura 11.

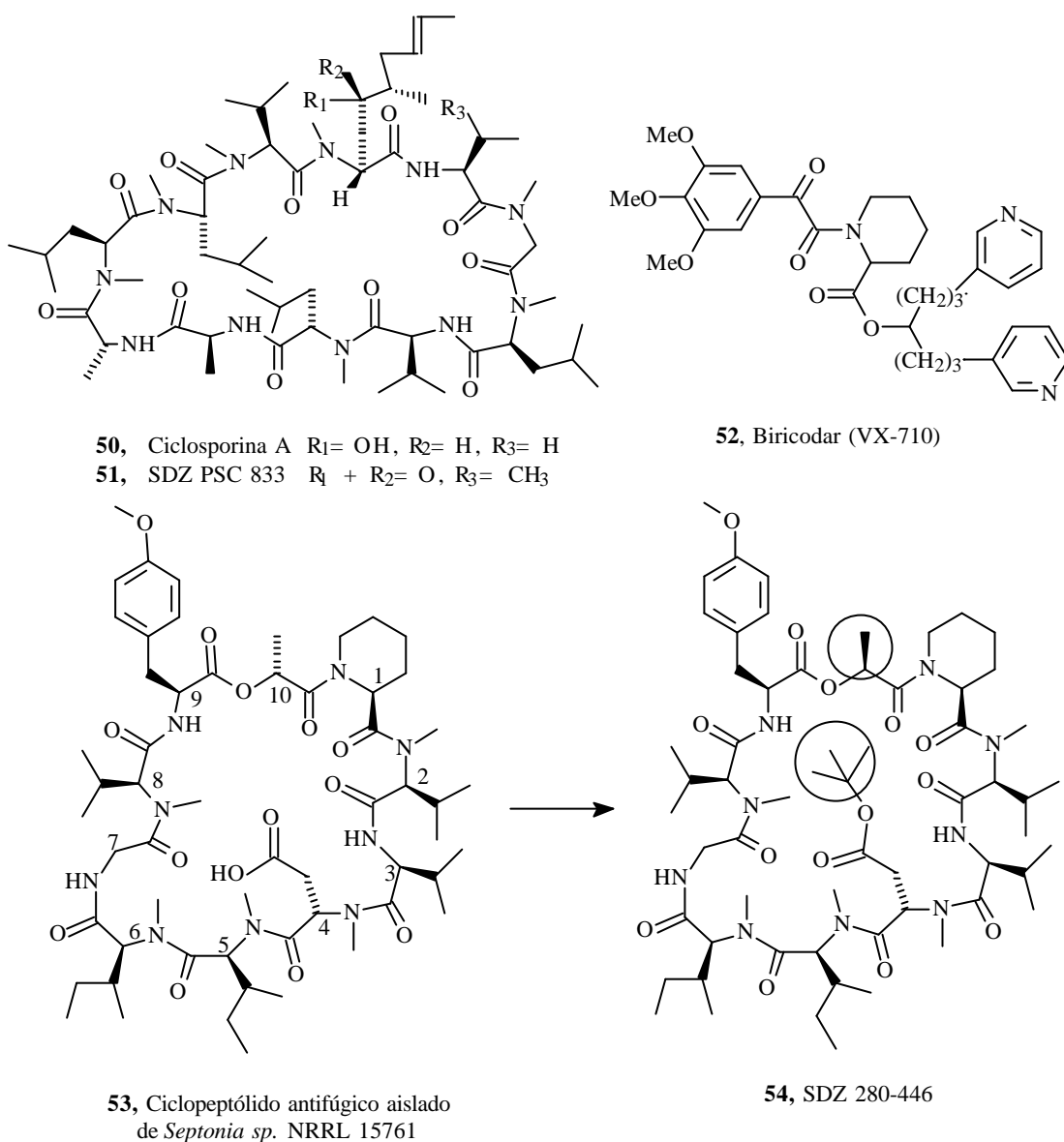


Figura 12.

Los péptidos tricíclicos tienen un papel destacado como agentes inhibidores MDR. El undecapéptido ciclosporina A, empleado como agente inmunosupresor, modula la resistencia MDR mediada por la glicoproteína P tanto *in vitro* como *in vivo*,¹²¹⁻¹²³ demostrándose una buena interacción con el etopósido,¹²⁴ paclitaxel¹²⁵ y doxorubicina.¹²⁶ No se conoce con detalle el mecanismo, pero se propone una inhibición de las glicoproteínas P hepática y renal, así como una interacción con la ATPasa de la glicoproteína P.¹²⁷

La toxicidad de la ciclosporina C ha llevado al desarrollo de análogos entre los que destaca el valspodar (SDZ PSC 833)^{128,129} unas 10 veces más potente que la ciclosporina, que actualmente se encuentra en estudios clínicos de fase III¹³² y actúa por bloqueo de la P-gp intestinal.¹³¹

Otro análogo de ciclosporina de buena actividad AMR es el ciclopéptido SDZ 280-446^{132,133} representado en la figura 12.

Las macrolactonas inmunosupresoras también han demostrado tener buena actividad reversora MDR.¹³⁴ La simplificación estructural del tacrolimus (FK 506)¹³⁵⁻¹³⁷ ha llevado al biricodar (VX 710) que ha demostrado un buen perfil farmacológico frente al paclitaxel.^{138,139}

Además de los compuestos hasta ahora citados, que derivan de estructuras con diversas acciones farmacológicas conocidas, tenemos que hacer referencia a diferentes familias de compuestos naturales que presentan acción reversora de MDR, entre los que destacan los alcaloides y los metabolitos de microorganismos. Aquí haremos referencia a los alcaloides indólicos⁵⁷ entre los que existen algunos de acción reversora MDR (yohimbina, coriantina, reserpina, fisostigmina, vindolina y carantina), los alcaloides isoquinolínicos, especialmente los derivados de apomorfina^{140,141} (figura 12) y las lamelarinas (figura 14).

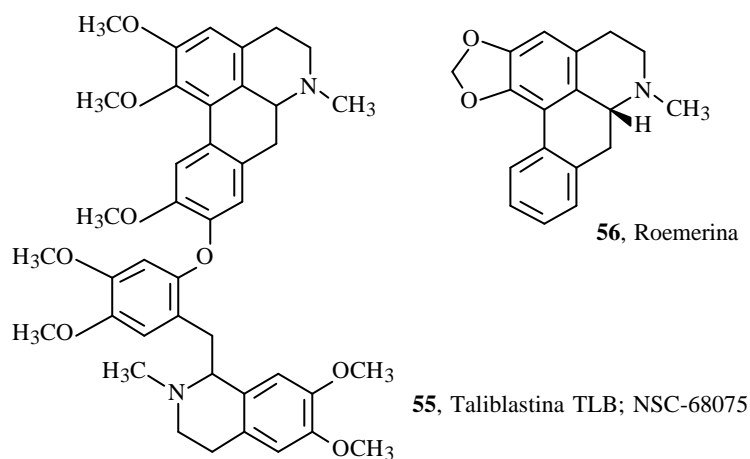


Figura 13. Alcaloides derivados de apomorfina.

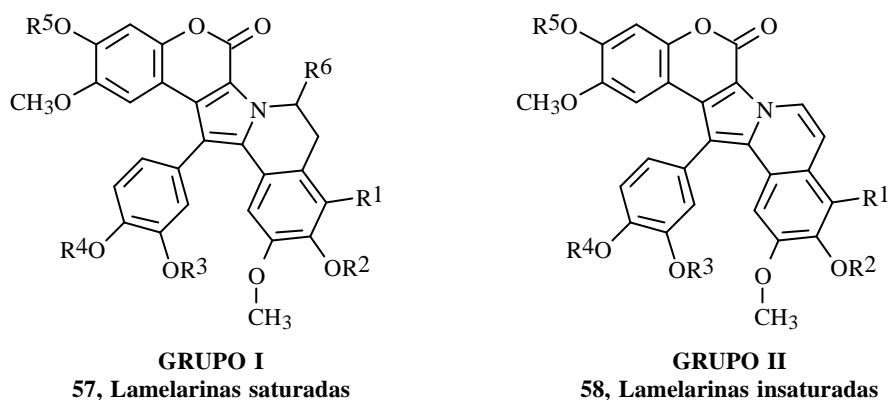


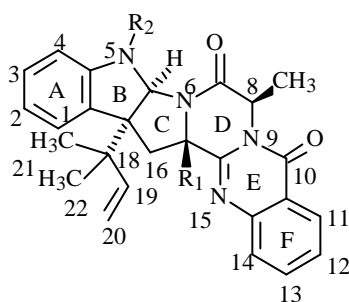
Figura 14. Lamelarinas.

Las lamelarinas saturadas¹⁴⁸ son agentes antitumorales que revierten el fenómeno MDR a dosis no citotóxicas, inhibiendo directamente el eflujo mediado por la glicoproteína P. Su acción reversora MDR es de 9 a 16 veces más alta que la del verapamilo frente a la daunorubicina.

Entre los alcaloides quinazolinicos se caracterizó la 5-*N*-acetilardeemina en 1993 un metabolito de *Aspergillus fisheri* var. *brasiliensis* cepa AB 1826M-35, con actividad reversora MDR y capaz de potenciar la citotoxicidad del agente anticancerígeno vinblastina en células KBV-1 quimiosensibilizadas.¹⁴³ De los resultados *in vitro* puede deducirse que comparando con verapamilo, la 5-*N*-acetilardeemina es 10 veces más activa como inhibidor de MDR en estas células multirresistentes. Su análogo *N*-deacetilado no revirtió la MDR en las mismas células MDR, mientras que el 15b-hidroxiderivado fue activo.

Su novedosa estructura y la poca información existente en esta época acerca de su posible relación estructura-actividad hicieron que nuestro grupo de trabajo la empleara como estructura base para iniciar sus estudios sobre agentes reversores MDR.

Durante el desarrollo de este trabajo Danishefsky y cols.^{144,149} realizaron en 1998 un estudio más detallado de la reversión del fenómeno MDR de las ardeeminas en el que incluyen además de la *N*-acetilardeemina su 8-desmetil derivado. De este estudio se concluye que ambas ardeeminas revierten la resistencia a vinblastina o a paclitaxel *in vitro* hasta 700 veces a concentraciones relativamente no citotóxicas, que son los únicos agentes que producen la muerte de las células MDR de forma más eficaz que en el fenotipo silvestre y, que presentan mayores efectos sinérgicos con doxorubicina y vinblastina en las células neoplásicas MDR que en el fenotipo silvestre.



59, Ardeemina $R_1 = H$, $R_2 = H$

60, 5-*N*-Acetilardeemina $R_1 = H$, $R_2 = Ac$

61, 15b-?-Hidroxi-5-*N*-acetilardeemina $R_1 = H$, $R_2 = Ac$

Figura 15.

Estudios mecanísticos con el marcador de fotoafinidad de la glicoproteína P [3H]-azidopina mostraron que ambas ardeeminas inhiben competitivamente a la glicoproteína P interaccionando directamente con el transportador, lo que incrementa la acumulación intracelular de vinblastina.

Se concluye que, la principal ventaja de estos compuestos está en la baja toxicidad y citotoxicidad que presentan a las dosis necesarias para lograr una potente actividad anti-MDR.

La estructura de 5-*N*-acetilardeemina (1), se confirmó por rayos X^{148} en 1993. Los anillos B y C están en disposición *cis* estando el sustituyente en C_{18} en *trans* respecto al H en C_{15b} . Según Hino, esta configuración es la más estable para los sistemas policíclicos portadores de los anillos A-D. Por otra parte, los protones C_{8-H} y C_{15b-H} del anillo de piperazinadiona D, se encuentran en una configuración *trans*.

Dado que, como ya se ha comentado, apenas existen estudios bioquímicos sobre el lugar o lugares de acción de los inhibidores de GP-170, ni existe tampoco una similitud estructural entre los compuestos activos conocidos, a nuestro grupo de trabajo le pareció interesante iniciar un programa de modificación estructural del sistema de ardeemina para tratar de establecer su relación con la actividad buscada (grupo farmacóforo) que incluye entre otras:

- 1.- Modificaciones en los sustituyentes y en la estereoquímica del sistema hexacíclico.
- 2.- Supresión de los anillos E y F.
- 3.- Modificaciones en los anillos B y C; “Inversión” del sistema del indol.
- 4.- Expansión del anillo C.
- 5.- Preparación de seco-análogos por apertura del anillo C.

Dentro de este contexto, el presente trabajo se centra en la preparación de seco-análogos por apertura del anillo C, concretamente en la síntesis de sistemas de 1 y 4-alkil-2-arilmetil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona y en el estudio de su comportamiento frente a electrófilos, con el fin de obtener derivados de sustitución estereoespecífica en posición 1, que sean útiles como inhibidores de la enzima GP-170.

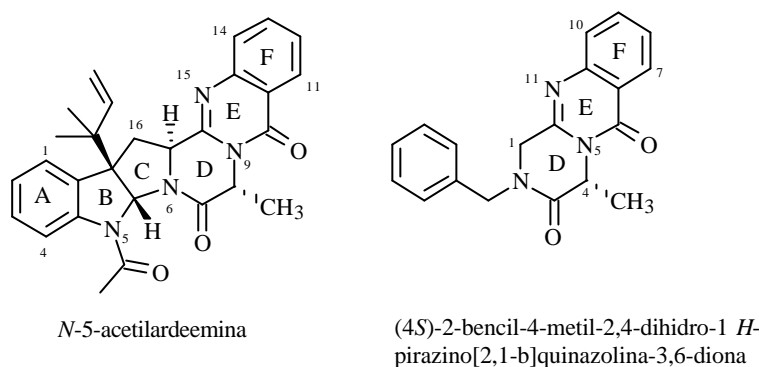


Figura 16.

El sistema de 4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona forma parte del sistema cíclico de la ardeemina y se puede considerar como una variación disyuntiva de éste al procederse a la rotura del sistema por el anillo C. Ello permitiría analizar la importancia de este sistema tricíclico como farmacóforo de la ardeemina, en una primera aproximación, para iniciar un estudio de estructura-actividad.

Según antecedentes bibliográficos este sistema demuestra ser bastante rígido, induciendo a pensar en posibles reacciones de sustitución estereoselectivas en la posición 1, accediendo así a derivados disustituídos en disposición 1,4 *trans* análogos a la región D, E, F de la ardeemina, donde los sustituyentes en disposición 8,15b adoptan esta configuración espacial.

Basándonos en el hecho de que gran parte de los inhibidores MDR que demuestran tener interés significativo son los que portan uno o más radicales arilmetilo, se han elegido principalmente sustituyentes que presentan una elevada lipofilia.

1.3. Fumiquinazolinas y Fiscalinas.

Dentro de la familia de los alcaloides quinazolínicos se encuentran las fumiquinazolinas y fiscalinas, que también son portadores de los anillos D, E y F, presentes en la ardeemina. Adicionalmente, tienen un resto de indolimetilo en la posición C-4 que también está presente en la ardeemina aunque en diferente posición (C-1). Las fumiquinazolinas¹⁵⁰ fueron aisladas en 1992 por Numata y cols¹⁴⁵ del micelio de una variedad de *Aspergillus fumigatus* procedente del tracto gastrointestinal del pez marino *Pseudolabrus japonicum* y presentan actividad citotóxica.

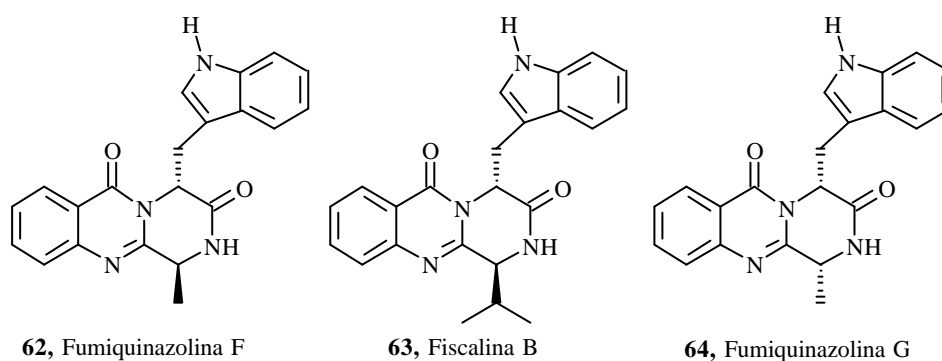


Figura 17.

Las fiscalinas, se diferencian de las fumiquinazolinas por poseer en posición 1 un radical isopropilo en lugar de metilo. Fueron aisladas del caldo de cultivo de una variedad del hongo *Neosartorya fischeri* por Cooper y cols.¹⁴⁶ en 1993 quienes también elucidaron su estructura.

Las fiscalinas¹⁵¹ exhiben una moderada inhibición de la unión de la sustancia P, un decapeptido perteneciente a la familia de las neurocininas (que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores). La sustancia P es un potente agonista del receptor NK-1, que está involucrado en la transmisión del dolor y la respuesta inflamatoria. Así, los antagonistas selectivos de la misma, serían potenciales nuevos analgésicos o agentes antiinflamatorios. Dado el interés potencial de estos sistemas, nos hemos dedicado a englobar en nuestro proyecto de síntesis de análogos de ardeemina, estudios de síntesis de fumiquinazolina F y fiscalina B, aplicando la metodología desarrollada.

1.4. Bibliografía.

- 1) J.H. Gerlach, N. Kartner, D.R. Bell, V. Ling; *Cancer Surv.* **5**, 25-46 (1986).
- 2) M. Gottesman, I. Pastan; *Trends Pharmacol. Sci.* **9**, 54-58 (1988).
- 3) N. Kartner, V. Ling; *Sci. Am.* **3**, 44-51 (1989).
- 4) S.E. Kane; *Adv. Drug Res.* **28**, 182 (1996).
- 5) M. Volm; *Anticancer Res.* **18**, 2905 (1998).
- 6) D.S. Reddy; *Drugs Future* **22**, 653 (1997).
- 7) J.L. Biedler, H. Riehm; *Cancer Res.* **30**, 1174-1184 (1970).
- 8) C.D. Selassie, C. Hansch, T.A. Khwaja; *J. Med. Chem.* **33**, 1914-1919 (1990).
- 9) Review of glutathione-related mechanisms in antitumor drug resistance: K.Zhang; T.Mack; P.W.Kim; *Int. J. Oncol.*, **12**, 871 (1998).
- 10) a) V. Ling, C.H. Thompson; *J. Cell Physiol.* **83**, 103-111 (1974), b) R.L. Juliano, V. Ling; *Biochem. Biophys. Acta* **455**, 152-162 (1976).
- 11) J.R. Riocard, V. Ling; *Pharm. Ther.* **28**, 51-75 (1985).
- 12) K. Dano; *Biochim. Biophys. Acta* **323**, 466-483 (1973).
- 13) G. Bradley, P.F. Juranka, V. Ling; *Biochim. Biophys. Acta* **948**, 87-128 (1988).
- 14) R.A. Kramer, J. Zakher, G. Kim; *Science* **241**, 694-697 (1988).
- 15) I.B. Roninson, J.E. Chin, K. Choi, P. Gros, D.E. Housman; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**, 4538 (1986).
- 16) a) P.Borst, R.Evers, M.Kool, J.Wijnholds; *J. Biochem. Biophys. Acta Biomembr.*, **1461**, 347 (1999). b) B.H.Norman; *Drugs Future*, **23**, 1001 (1998).
- 17) D.D. Ross, W. Yang, L.V. Abruzzo, W.S. Dalton, E. Schneider; H. Lage, M. Dietel, L.Greenberger, S.P.C.Cole, L.A. Doyle; *J. Natl.Cancer Inst.*, **91**, 429 (1999).
- 18) R.J. Scheper, H.J. Broxterman, L.G. Scheffer; *Cancer Res.*, **53**, 1475 (1993).
- 19) L.M. Rimsza, K. Campbell, W.S. Dalton; S. Salmon, G. Willcox, T.M. Grogan; *Leuk. Lymphoma*, **34**, 315 (1999).
- 20) I. Sugawara, I. Kataoka, Y. Morishita, H. Hamada, T. Tsuruo; *Cancer Res.*, **48**, 1926 (1988).
- 21) P.M. Chaudhary, I.B. Roninson; *Cell*, **66**, 85 (1991).

- 22) M. Dellinger, C. Pressman, C. Calderón-Higginson, N. Savaraj, H. Tapiero, D. Kolonias, T.D. Lampidis; *Cancer Res.*, **52**, 6385 (1992).
- 23) G.D. Eytan, P.W. Kuchel; *Int. Rev. Cytol.*, **190**, 175 (1999).
- 24) P. Borst, R. Evers, M. Kool, J. Wijnholds; *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **1461**, 347 (1999).
- 25) N. Krishnamachary, M.S. Center; *Cancer Res.*, **53**, 3658 (1993).
- 26) Review of MRP and its modulators: B.H. Norman; *Drugs Future*, **23**, 1001 (1998).
- 27) A.T. Fojo, K. Ueda, D.J. Slamon, D.G. Poplack, M.M. Gottesman, I. Pastan; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 265 (1987).
- 28) G. Bradley, E. Georges, V. Ling; *Cell. Physiol.*, **145**, 398 (1990).
- 29) A.H. Schinckel; *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **36**, 179 (1999).
- 30) T.Z. Bao; *Mol. Carcinog.*, **25**, 1 (1999).
- 31) D. Fan, p. J. Beltran, C.A. O'Brian; *Reversal of Multidrug Resistance in Cancer*. Ed. Kellen pp. 93-125 (1994).
- 32) a) R. Pirker, S. Zochbauer, H. Kupper, A. Lassman, A. Gsur, M. Frass, G. Krajnik, P. Knobl, A. Lecner; *Eur. J. Cancer.*, **27**, 1639-1642 (1991), b) R. Pirker, L.J. Goldstein, H. Ludwig, W. Linkesch, C. Lechner, M.M. Gottesman, I. Pastan; *Cancer Commun. I.*, 141-144 (1986).
- 33) a) R. Pirker, G. Keilhauer, M. Raschack, C. Lechner, H. Ludwig; *Int. J. Cancer* **45**, 916-919 (1989), b) R. Pirker, J. Wallner, K. Geissler, W. Linkesch, O.A. Haas, P. Bettelheim, M. Hopfner, R. Scherrer, P. Valent, H. Liselotte, H. Ludwig, K. Lechner; *J. Natl. Cancer Inst.* **83**, 708-712 (1991).
- 34) D.D. Ross, p. J. Wooten, R. Sidhara, J.V. Ordoñez, E.J. Lee, C.A. Schiffer; *Blood* **82**, 1288-1299 (1994).
- 35) R. Malayeri, M. Filipits, R.W. Suchomel, S. Zochbauer, K. Lechner, R. Pirker; *Leukemia Lymphoma* **23**, 451-458 (1996).
- 36) H. Mann, B. Landenheim, H. Hirata, T.H. Moran, J.L. Cadet; *Bain Res.* **769**, 340 (1997).
- 37) H. Kusuhara, H. Suzuki, T. Teresaki, A. Kakee, M. Lemaine, Y. Sugiyama; *Pharmacol. Exp. Ther.* **283**, 574 (1997).
- 38) H.S.L. Chan, P.S. Thorner, G. Haddad, V. Ling; *J. Chln. Oncol.* **8**, 689-704 (1990).

- 39) H.S.L. Chan, G. Haddad, P.S. Thorner, G. De Boer, Y.P. Lin, N. Ondrusek, H. Yeger, V. Ling; *N. Engl. J. Med.* **325**, 1608-14 (1991).
- 40) K.V. Chin, K. Ueda, I. Pastan, M.M. Gottesman; *Science* **255**, 459-462 (1992).
- 41) S.Benchimol, V.Ling; *Biochem. Pharmacol.*, **86**, 814-815 (1994).
- 42) J. Robert; *Eur. J. Clin. Invest.*, **29**, 536 (1999).
- 43) J. Petriz, J. García-López; *Leukemia*, **11**, 1124 (1997).
- 44) A.B. Shapiro, V. Ling; *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **163**, 227 (1998).
- 45) a) P.M. Jones, A.M. George; *J. Membr. Biol.*; **166**, 133 (1998), b) L. Jette, M. Potier, R. Boliveau; *Biochemistry* **36**, 13929 (1997).
- 46) Y. Raviv, H.B. Pollard, E.P. Bruggemann, I. Pastan, M.M. Gottesman; *J. Biol. Chem.* **265**, 3975-3980 (1990).
- 47) D. Kessel; *Cancer Commun.* **1**, 145-149 (1989).
- 48) A.B. Shapiro, V. Ling; *Eur. J. Biochem.*, **250**, 130 (1997).
- 49) A.B. Shapiro, K. Fox, P. Lam, V. Ling; *Eur. J. Biochem.*, **259**, 841 (1999).
- 50) T. Tsuruo, H. Iida, S. Tsukagoshi, J. Sakurai; *Cancer Res.* **41**, 1967-72 (1981).
- 51) J.A. Endicott, V. Ling; *Annu. Rev. Biochem.* **58**, 137-171 (1989).
- 52) M.M. Gottesman, I. Pastan; *Annu. Rev. Biochem.* **62**, 385-427 (1993).
- 53) M. Horio, M.M. Gottesman, I. Pastan; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 3580-3584 (1988).
- 54) M. Horio, E. Lovelace, I. Pastan, M.M. Gottesman; *Biochim. Biophys. Acta* **1061**, 106-110 (1991).
- 55) M.Jiang-Feng, G.Grant, P.W. Metera; *Mol. Pharmacol.*, **51**, 922 (1997).
- 56) Y.Taguchi, M.Morishima, T.Komano, K.Ueda; *FEBS Lett.*, **413**, 142 (1997).
- 57) J.M. Zamora, H.L. Pierce, W.T. Berck; *Mol. Pharmacol.* **33**, 454 (1988).
- 58) M. You, D.B.M. Wickramaratne, G.L. Silva, H. Chai, T.E. Chagwedera, N.R. Farnsworth, G.A. Cordell, A.D. Kinghorn, J.M. Pezzuto; *J. Nat. Prod.* **58**, 598-604 (1995).
- 59) G. Klopman, S. Srivastava, I. Kolossvary, R.F. Epand, N. Ahmed, R.M. Epand; *Cancer Res.* **52**, 4121-4129 (1992).
- 60) R.F. Ozols, R.E. Cunnion, R.W. Klecker, T.C. Hamilton, Y. Ostcheda, T.J. Parrillo, R.C. Young; *J. Clin. Oncol.* **5**, 641 (1987).
- 61) G. Keilhauer, C. Romerdahl, H. Kupper, E. Schlick; *Onkologie* **17**, 572 (1994).

- 62) G. Toffoli, F. Simone, G. Corona, M. Raschack, B. Cappelletto, M. Gigante; *Biochem. Pharmacol.* **50**, 1245 (1995).
- 63) S.U. Choi, C.O. Lee, K.H. Kim, E.J. Choi, S.H. Park, H.S. Shin, S.E. Yoo, N.P. Jung, B.H. Lee; *Anti-Cancer Drugs* **9**, 157 (1998).
- 64) F. Ros, F. García, M.P. Riviera-Filliat, M.A. González, M.R. Grau-Oliete; *Arch. Pharm.* **328**, 750 (1995).
- 65) W.H. Wilson, C. Jamis-Dow, G. Bryant, F.M. Balis, R.W. Klecker, S.E. Bates, B.A. Chabner, S.M. Steinberg, D.R. Kohler, R.E. Wittes; *J. Clin. Oncol.* **13**, 1985 (1995).
- 66) W.H. Wilson, S.E. Bates, A. Fojo; *J. Clin. Oncol.* **13**, 1995 (1995).
- 67) S. Dei, M.N. Romanelli, S. Scapecchi, S. Teodori, A. Chiarini, F. Gualtieri; *J. Med. Chem.* **34**, 2219 (1991).
- 68) E. Pereira, E. Teodori, S. Dei, F. Gualtieri, A. Garnier-Suillerot; *Biochem. Pharmacol.* **50**, 451 (1995).
- 69) L.M. Greenberger, K.I. Collins, T. Annable, J.P. Boni, M.K. May, F.M. Lai, R. Kramer, R.V. Citerella, W.A. Hallet, D. Powell; *Oncol. Res.* **8**, 207 (1996).
- 70) D. Berger, R. Citarrella, M. Dutia, L. Greenberger, W. Hallet, R. Paul, D. Powell; *J. Med. Chem.* **42**, 2145 (1999).
- 71) E. Teodori, S. Dei, P. Quidu, R. Budriesi, A. Chiarini, A. Garnier-Suillerot, F. Gualtieri, E. Manetti, M.N. Romanelli, S. Scapecchi; *J. Med. Chem.* **42**, 1687 (1999).
- 72) N. Dodic, B. Dumaitre, A. Daugan, P. Pianetti; *J. Med. Chem.* **38**, 2418 (1995).
- 73) F. Hyafil, C. Vergely, P. Du Vignaud, T. Grand Perret; *Cancer Res.* **53**, 4595 (1993).
- 74) D. Den Ouden, M. van den Heuvel, M. Schoester, C. van Rens, P. Sonneveld; *Leukemia* **10**, 1930 (1996).
- 75) D.C. Zhou, G. Simonin, A.M. Faussat, R. Zittoun, J.P. Maire; *Leukemia* **11**, 1516 (1997).
- 76) H.C.L. Traunecker, M.G.C. Stevens, D.J. Kerr, D.R. Ferry; *Br. J. Cancer* **81**, 942 (1999).
- 77) R. Boer, V. Gekeler, W.R. Ulrich, P. Zimmermann, W. Ise, A. Schodl, S. Haas; *Eur. J. Cancer part A* **32**, 857 (1996).
- 78) D. Kessel, C. Wilberding; *Cancer Treat. Rep.* **69**, 673 (1985).
- 79) S. Radcl, I. Bankusli, E. Mayhew, Y.M. Rustum; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **21**, 25 (1988).
- 80) M. Abderraabi, S. Marchal, J.L. Merlin; *Anti-Cancer Drugs* **7**, 430 (1996).

- 81) J.F. Eliason, H. Ramuz, T. Yoshikubo, T. Ishikawa, T. Yamamoto, T. Tsuruo; *Biochem. Pharmacol.* **50**, 187 (1995).
- 82) V. Höllt, M. Kouba, M. Dietel, G. Vogt; *Biochem. Pharmacol.* **43**, 2601 (1992).
- 83) J. Hofmann, A. Wolf, M. Spitaler, G. Bock, J. Drach, C. Ludescher, H. Grunicke; *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **118**, 361 (1992).
- 84) J. Hofmann, V. Gekeler, W. Ise, A. Noller, J. Miterdorfer, S. Hofer, I. Utz, M. Goiwald, R. Boer, H. Glossmann, H.H. Grunicke; *Biochem. Pharmacol.* **49**, 603 (1995).
- 85) A. Reymann, G. Loofp, C. Woermann, M. Dietel, R. Erttmann; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **32**, 25 (1993).
- 86) Y. Qin, Y. Tang, A.V. Schally, B.S. Beckman; *Int. J. Oncol.* **7**, 1073 (1995).
- 87) K.K. Patterson, B.S. Beckman, D.M. Kolz, C.M. Mallia, J.R. Jeter; *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **122**, 465 (1996).
- 88) T. Straub, C. Boesenberg, V. Gekeler, F. Boege; *Biochemistry* **36**, 107777 (1997).
- 89) K. Ohsumi, K. Ohishi, Y. Morinaga, R. Nakagawa, Y. Suga, T. Sekiyama, Y. Akiyama, T. Tsuji, T. Tsuruo; *Chem. Pharm. Bull.* **43**, 818 (1995).
- 90) K. Niwa, K. Yamada, N. Shudo, K. Seto, T. Matsumoto, S. Takao, S.I. Akiyama, H. Shimazdu; *Cancer Res.* **52**, 3655 (1992).
- 91) U. Vanhoefer, M.R. Muller, R.A. Hilger, B. Lindtner, U. Klaassen, N. Schleucher, Y.M. Rustum, S. Seeber, A. Hastrick; *Br. J. Cancer* **81**, 1304 (1999).
- 92) N. Shudo, T. Mizoguchi, T. Kiyosue, M. Arita, A. Yoshimura, K. Seto, R. Sakoda, S. Akiyama; *Cancer Res.* **50**, 3055 (1990).
- 93) S.C. Linn, C.K. Van Kalken, O. Van Telligen, P. Van der Valk, C.J. Van Groeningen, C.M. Kuiper, H.M. Pinedo, G.J. Giaccone; *Clin. Oncol.* **12**, 812 (1994).
- 94) C.K. Van Kalken, J.J.M. Van der Hoeven, J. De Jong, G. Giaccone, G.J. Schuurhuis, P.A. Maessen, W.M.D. Blokhuis, W.J.F. van der Vijgh, H.M. Pinedo; *Eur. J. Cancer* **27**, 739 (1991).
- 95) H. Chen, U. Bomberger, A. Heckel, X. Guo, Y. Cheng; *Cancer Res.* **53**, 1974-7 (1993).
- 96) Y.H. Wang, T. Motoji, S. Motomura, H. Shiozaki, T. Tsuruo, H. Mizoguchi; *Eur. J. Haematol.* **58**, 186 (1997).
- 97) T. Suzuki, N. Fukazawa, K. San-Nohe; *J. Med. Chem.* **40**, 2047 (1997).

- 98) J.R. Murren, H.J. Durivage, A.C. Buzaid, M. Reiss, S.D. Flynn, D. Carter, W.N. Hait; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **38**, 65 (1996).
- 99) J.M. Ford, E.P. Bruggeman, I. Pantan, M.M. Gottesmann, W.N. Hait; *Cancer Res.* **50**, 1748 (1990).
- 100) D. Fan, G. Poste, G. Seid, L.D. Earnest, T. Bull, R.K. Clyne, I. J. Fidler; *Invest. New Drugs* **12**, 185 (1994).
- 101) I.K. Pajeva, M. Wiese, H.P. Cordes, J.K. Seydl; *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **122**, 27 (1996).
- 102) M. Wiese, I.K. Pajeva; *Pharmazie* **52**, 679 (1997).
- 103) A. Ramu, N. Ramu; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **30**, 165 (1992).
- 104) I.K. Pajeva, M. Wiese; *Quant. Struct.-Act. Relat.* **16**, 1 (1997).
- 105) I.K. Pajeva, M. Wiese; *J. Med. Chem.* **41**, 1815 (1998).
- 106) J.M. Ford, W.C. Prozialek, W.N. Hait; *Mol. Pharmacol.* **35**, 105 (1989).
- 107) A. Dhainaut, G. Régnier, G. Atassi, A. Pierré, S. Léonce, L. Kraus-Berthier, J.F. Prost; *J. Med. Chem.* **35**, 2481 (1992).
- 108) B. Mazier, M. Berlion, C. Lucas, M. Paraire, J. Berille, B. Geroux, B. Gerard, M. Sarkany, J.P. Bizarri; *Drugs Future* **18**, 711 (1993).
- 109) A. Pierre, T.A. Dunn, L. Kraus-Berthier, S. Leonce, D. Saint-Dizier, G. Régnier, A. Dhainaut, M. Berlion, J.P. Bizarri, G. Atassi; *Invest. New Drugs* **10**, 137 (1992).
- 110) C. Terret, A. Lefesne, N. Lagarde, M. Di Palma, E. Gonçalves, P. N'Dom, Y. Yataghene, C. Funck-Brentano, J.P. N'Gullen, J.P. Marino, B. Besse, J.P. Armand, P. Le Chevalier, D. Belpomme, J.L. Misset, L. D'Agay, E. Berger, M. Sarkani, B. Giroux; *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **37**, 165 Abstract # 1139 (1996).
- 111) A.M. Julia, B. Roche, M. Berlion, C. Lucas, G. Milano, J.P. Bizarri, P. Canal; *Br. J. Cancer* **69**, 868 (1994).
- 112) J.L. Merlin, A. Guerci, S. Marchal, N. Missoum, C. Ramacci, J.C. Humbert, T. Tsuruo, O. Guerci; *Blood* **84**, 262 (1994).
- 113) C.P.H. Yang, S.H. DePino, L.M. Greenberger, R.J. Areci, S.B. Horwitz; *J. Biol. Chem.* **264**, 782 (1989).
- 114) S. Orlowski, L.M. Mir, J. Belehradek, M. Garrigos; *Biochem. J.* **317**, 515 (1996).

- 115) G. Fleming, J.M. Amato, M. Agresti, A.R. Safa; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **29**, 445 (1992).
- 116) C. Zibera, N. Gibelli, L. Maestri, G. Robustelli della Cuna; *Anticancer Res.* **15**, 745 (1995).
- 117) J. Gruol, M.C. Zee, J. Trotter, S. Bourgeois; *Cancer Res.* **54**, 3088 (1994).
- 118) O. Fardel, A. Courtois, B. Drenou, T. Lamy, V. Lecureur, P.Y. Le Prise, R. Fauchet; *Anti-Cancer Drugs* **7**, 671 (1999).
- 119) X.F. Hu, G. Nadalin, M. De Luisse, T.J. Martin, A. Wakeling, R. Huggins, J.R. Zalcberg; *Eur. J. Cancer* **27**, 773 (1991).
- 120) J.R. Zalcberg, X.F. Hu, M. Ching, A. Wakeling, D. M. Wall, I.C. Marschner, M. De Luisse; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **33**, 123 (1993).
- 121) L.M. Slater, P. Sweet, M. Stupecky, S. Gupta; *J. Clin. Invest.* **77**, 1405 (1986).
- 122) P.R. Twentyman, N.E. Fox, D.J.G. White; *Br. J. Cancer* **56**, 55 (1987).
- 123) P.R. Twentyman, J.G. Reeve, G. Koch, K.A. Wright; *Br. J. Cancer* **62**, 89 (1990).
- 124) B.L. Lum, S. Kaubisch, A.M. Yamada; *J. Clin. Oncol.* **10**, 1635 (1992).
- 125) G.A. Fischer, N.M. Barlett, N.A. Lum; *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **13**, 144 (1994).
- 126) D.A. Rushing, S.R. Raber, K.A. Rodvold, S.C. Piscitelli, G.S. Plank, D.A. Tewksbury; *Cancer* **74**, 834 (1994).
- 127) T. Watanabe, N. Kokubu, S.B. Charnick, M. Naito, T. Tsuruo, D. Cohen; *Br. J. Pharmacol.* **122**, 241 (1997).
- 128) C. Robinson, J. Castaner; *Drugs Future* **20**, 1010 (1995).
- 129) P. Atadja, T. Watanabe, H. Xu, D. Cohen; *Cancer Metastasis Rev.* **17**, 163 (1998).
- 130) F. Loor, *Expert Opin. Invest. New Drugs* **8**, 807 (1999).
- 131) U. Mayer, E. Wagenaar, B. Dorobek, J.H. Beijinen, P. Borst, A.H. Schinkel; *J. Clin. Invest.* **100**, 2430 (1997).
- 132) F. Loor, D. Boesch, C. Gaveriaux, B. Jachez, A. Pourtier-Manzanedo, G. Emmer; *Br. J. Cancer* **65**, 11 (1992).
- 133) B. Jachez, R. Nordman, F. Loor; *J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 478 (1993).
- 134) J.L. Weaver, G. Szabo, P.S. Pine, M.M. Gottesman, S. Goldenberg, A. Aszalos; *Int. J. Cancer* **54**, 456 (1993).
- 135) M. Naito, T. Oh.hara, A. Yamazaki, T. Danki, T. Tsuruo, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **29**, 195 (1992).

- 136) J. Wu, S. Furusawa, S. Nakano, M. Takahashi, H. Chiba, M. Takayanagi, Y. Takanayagi, K. Sasaki; *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **18**, 651 (1996).
- 137) B. Jachez, D. Boesch, M.A. Grassberger, F. Loor; *Anti-Cancer Drugs* **4**, 223 (1993).
- 138) E.K. Rowinsky, L. Smith, Y.M. Wang, P. Chaturvedi, M. Villalona, E. Campbell, C. Aylesworth, S.G. Eckardt, L. Hammond, M. Kraynak, R. Drengler, J. Stephenson, M.W. Harding, D.D. Von-Hoff; *J. Clin. Oncol.* **16**, 2964 (1998).
- 139) T. Yanagisawa, A. Newman, H. Coley, J. Renshaw, C.R. Pinkerton, K. Pritchard Jones; *Br. J. Cancer* **80**, 1190 (1999).
- 140) G. Chen, C. Ramachanchan, A. Krishan; *Cancer Res.* **53**, 2544-47 (1993).
- 141) M. You, D.B.M. Wickramaratne, G.L. Silva, H. Chai, T.E. Chagwedera, N.R. Farnsworth, G.A. Cordell, A.D. Kinghorn, J.M. Pezzuto; *J. Nat. Prod.* **58**, 598-604 (1995).
- 142) A.R. Quesada, M.D. García Grávalos, J.L. Fernández Puentes; *British Journal of Cancer* **74**, 677-682 (1996).
- 143) J.P. Karowowski, M. Jackson, R.R. Rasmussen, P.E. Humphrey, J.B. Podding, W.L. Kohl, M.H. Scherr, S. Kadam, J.B. Mc Alpine; *J. of Antibiotics* **46**, 374-9 (1993).
- 144) T.-C. Chou, K.M. Depew, Y.-H. Zheng, M.L. Safer, D. Chan, B. Helfrich, D. Zatorska, A. Zatorski, W. Bornmann, S.J. Danishefsky; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 8369-8374 (1998), Pharmacology.
- 145) Numata, C. Takahashi, T. Matsushita, T. Miyamoto, K. Kawai, Y. Usami, E. Matsumura, M. Inone, H. Ohishi, T. Shingu; *Tetrahedron Lett.* **33**, 1621-1624 (1992).
- 146) S.-M. Wong, L.L. Musza, G.C. Kydd, R. Kullnig, A.M. Gillum, R. Cooper; *J. of Antibiotics* **46**, 545-553 (1993).
- 147) A. Ramu, D. Glaubiger, Z. Fuks; *Cancer Res.* **44**, 4392-5 (1984).
- 148) J.E. Hochlowski, M.M. Mullally, S.G. Spanton, D.N. Whittern, P. Hill, J.B. McAlpine; *J. of Antibiotics* **46**, 380-386 (1993).
- 149) K.M. Depew, S.P. Marsden, D. Zatuska, A. Zatorski, W.G. Bornmann, S.J. Danishefsky; *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 11953-11963 (1999).
- 150) C. Takahashi, T. Matsushita, M. Doi, K. Minoura, T. Shingu, Y. Kumeda, A. Numata; *J. Chem. Soc.: Perkin Trans I*, 2345-2353 (1995).
- 151) A. Fujimoto, E. Nagishi, K. Yamaguchi, N. Nishi, M. Yamazaki; *Chem. Pham. Bull.* **44**, 1843-1848 (1996).

152) C. Avendaño, J.C. Menéndez; *Curr. Med. Chem.* **9**, 159-193 (2002).

2. MÉTODOS Y RESULTADOS

2.1. Antecedentes sobre la estereoquímica de la 2,4-dimetil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona y estructuras afines.

Con el fin de iniciar estudios sobre la importancia que pueden tener determinadas fracciones estructurales de la *N*-5-acetilardeemina en la acción reversora de la resistencia a múltiples fármacos antineoplásicos, decidimos abordar las variaciones estructurales que pueden realizarse sobre el sistema tricíclico compuesto por los anillos D, E y F del esqueleto de la ardeemina con el fin de encontrar los condicionantes estructurales esenciales para la actividad buscada.

Para ello elegimos los derivados indicados en la figura 1: (4*S*)-2-bencil-4-metil- (**39**), (4*S*)-2-bencil-4-isopropil- (**41**), (1*R*,4*S*)-2-(1-fenil)etil-4-metil- (**42**), (1*S*,4*S*)-2-(1-fenil)etil-4-metil- (**43**), (1*S*)-2-bencil-1-metil- (**51**) y (1*S*)-2-bencil-1-isopropil- (**53**) 2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona. En ellos, la presencia del agrupamiento bencilo o feniletilo en posición 2 simula parcialmente al anillo A de la ardeemina, a la vez que permitiría posibles reacciones de desprotección posteriores para originar *N*(2)-*H* análogos.

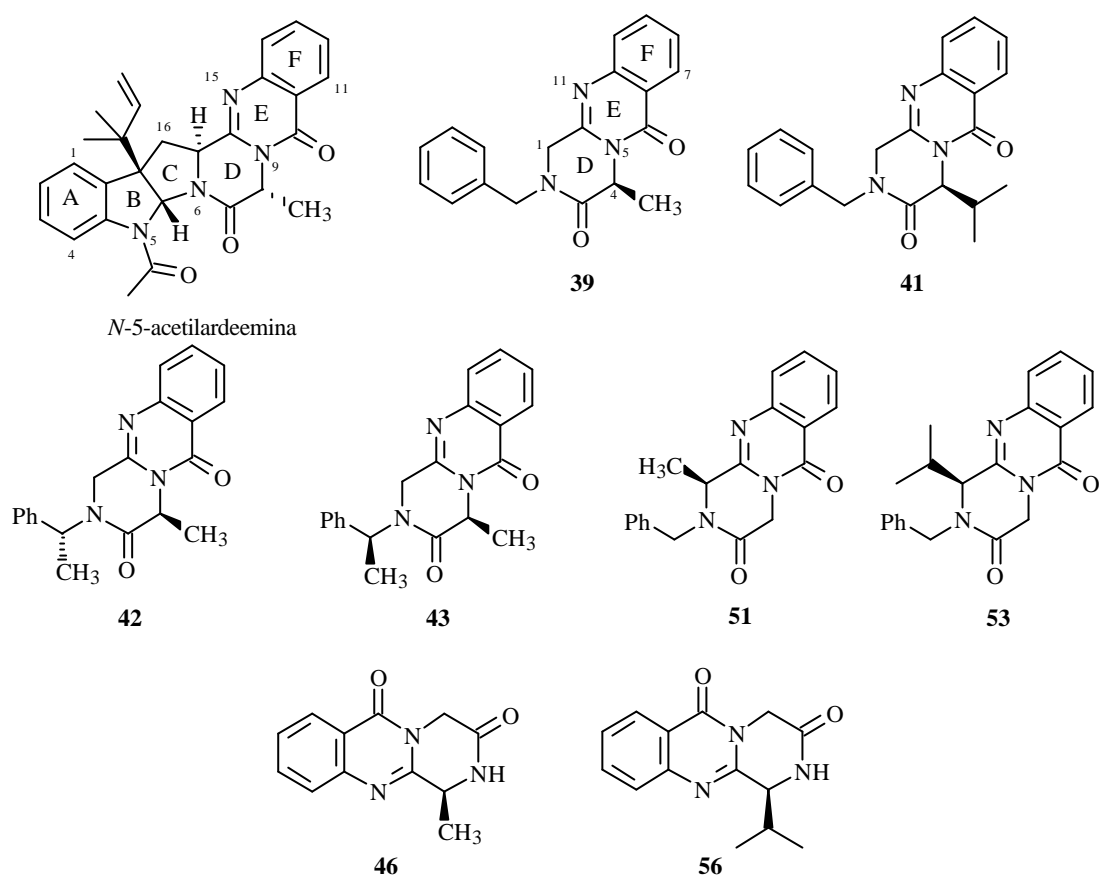


Figura 1.

La finalidad de este trabajo de tesis doctoral ha sido analizar el comportamiento de estos compuestos frente a diferentes electrófilos, estudiarlos como posibles reversores MDR y sentar las bases para aplicar esta metodología a la síntesis de Fiscalina B y Fumiquinazolina F. Por ello se ha procedido adicionalmente a sintetizar las estructuras **46** y **56** que son *N*(2)-H análogos de **51** y **53**, respectivamente.

Estudios realizados por Rajappa y cols^{1,2} en la (4*R*)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino [2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, indican que tiene una estructura rígida, en la que el anillo de piperazina adopta una conformación bote y el metilo en posición 4 adquiere una disposición pseudoaxial con el fin de minimizar su interacción con el carbonilo C₆=O (Figura 2).

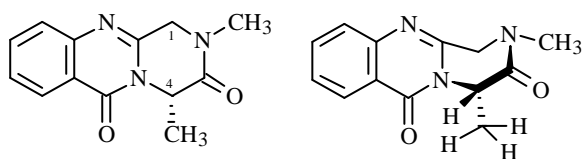
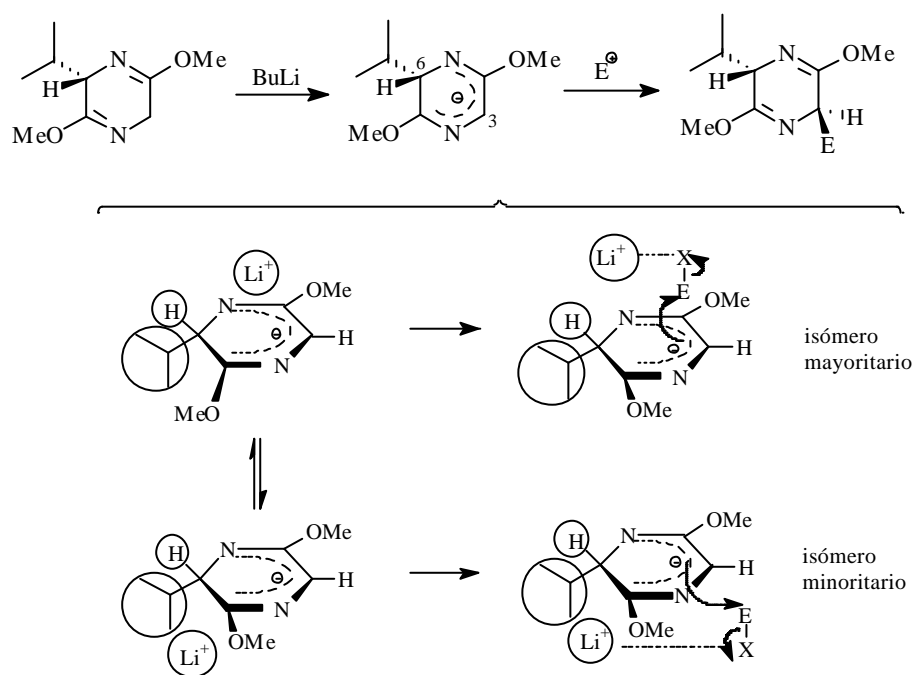


Figura 2.

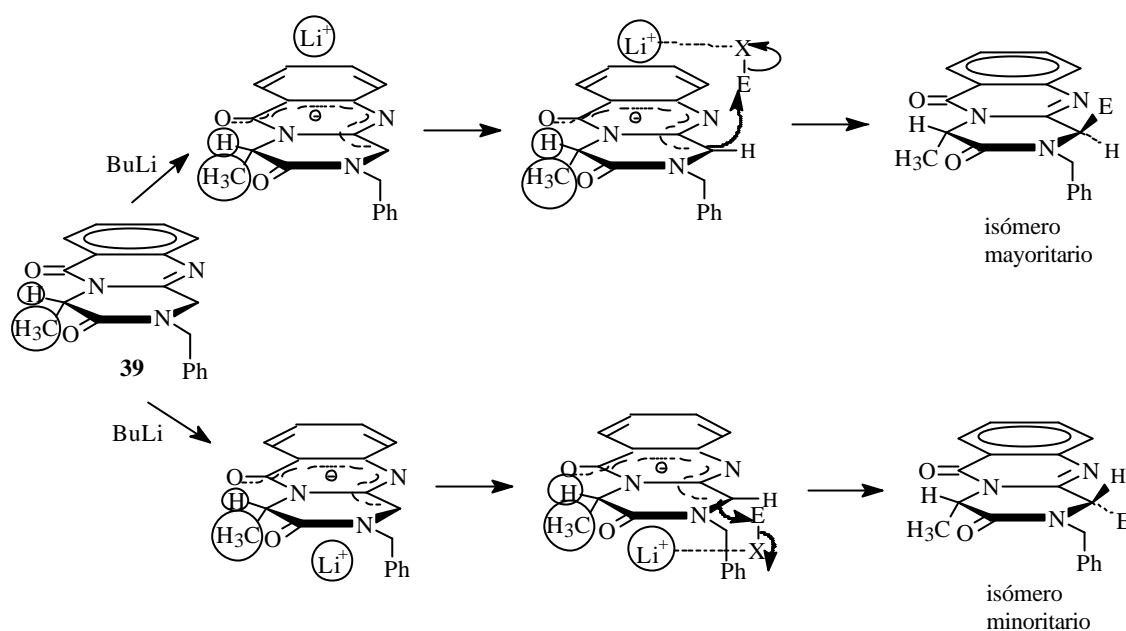
Ello confiere a la molécula una disposición ideal para la introducción de sustituyentes de forma regio y estereocontroladas en la posición 1. En una reciente publicación, Kökösi y cols,³ a través de experimentos NOESY y rayos-X, llegan a la misma conclusión para los 1-metilderivados racémicos (**51**) confirmando que el metilo en C-1 se encuentra en disposición axial.

Por otra parte, Schöllkopf⁴⁻⁶ ha descrito una alta regioselectividad para los aniones de éteres de bis-lactima derivados de piperazinadionas, cuya reacción con electrófilos se representa en el Esquema 1.

El impedimento estérico generado por los sustituyentes en C-4 en las estructuras tricíclicas que nos ocupan, debería inducir una entrada de electrófilos en C-1 por la cara opuesta (disposición *trans* o *anti*), según se representa en el esquema 2. De la misma forma, la presencia de sustituyentes en C-1 debería también inducir asimetría en la alquilación en C-4.

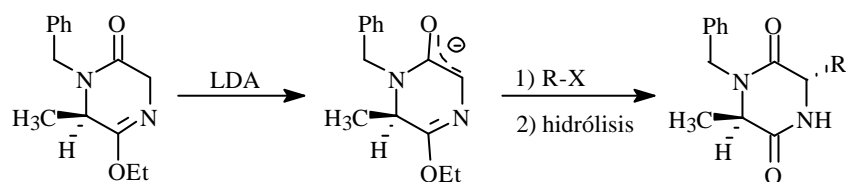


Esquema 1.



Esquema 2.

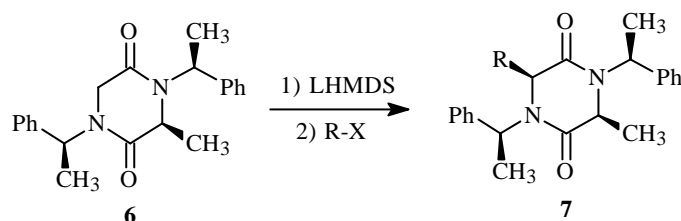
Se han descrito también para monoiminoéteres derivados de piperazinadiona (Esquema 3) reacciones de alquilación a través de aniones. Estos se alquilan regio y estereocontroladamente, permitiendo la entrada de electrófilos por la cara menos impedida.



Esquema 3.

Parece evidente que, la naturaleza del sustituyente en *N*-2 podría influir también en la mayor o menor regio y estereoselectividad para la alquilación, especialmente en C-1.

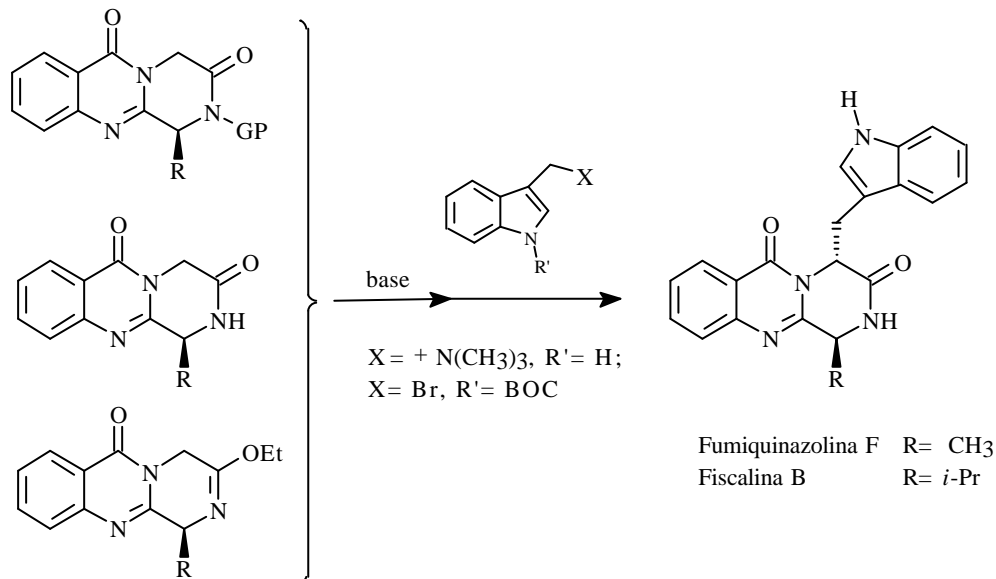
También se ha estudiado la alquilación enantioselectiva de piperazinadonas *N,N'*-disustituídas con grupos portadores de un centro estereogénico (Esquema 4).⁷⁻¹¹



Esquema 4.

Basándonos en los antecedentes bibliográficos citados, nos propusimos estudiar el comportamiento del sistema 2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona frente a algunos electrófilos: haluros de alquilo, cloruros de ácido y benzaldehído.

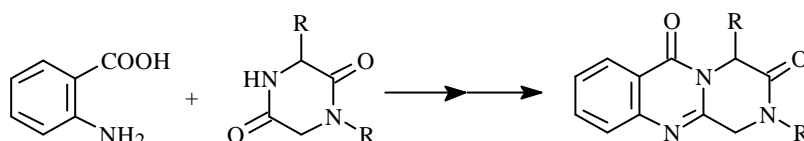
Con el fin de estudiar alternativas de síntesis de los productos naturales Fiscalina B y Fumiquinazolina F que resulten más sencillas que las descritas por Snider¹² y por Ganesan^{13,28} se han realizado ensayos de sustitución electrofílica a partir de los esqueletos de 1-metil y 1-isopropil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, de sus derivados *N*-2 protegidos y de sus iminoéteres (Esquema 5).



Esquema 5.

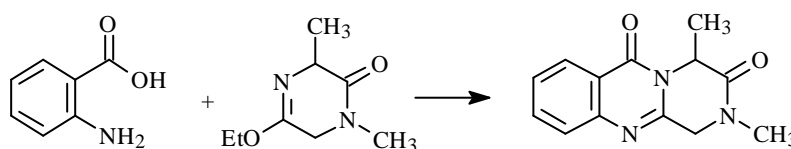
2.2. Antecedentes relativos a la síntesis del sistema tricíclico de 2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.

La síntesis del sistema tricíclico que nos ocupa se puede abordar de diferentes formas. En la estrategia más utilizada se condensa el ácido antranílico o un derivado de éste con una piperazina-2,5-diona activada (Esquema 6).



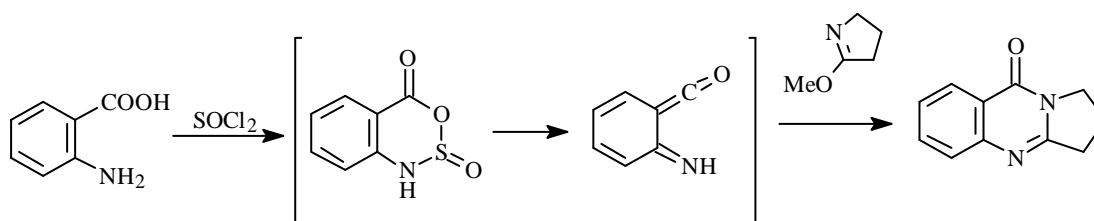
Esquema 6.

En este sentido, se puede citar en primer lugar la síntesis descrita por Rajappa y cols.^{1,2} consistente en la condensación de ácido antranílico con un monoiminoéter derivado de la piperazina-2,5-diona correspondiente (Esquema 7).

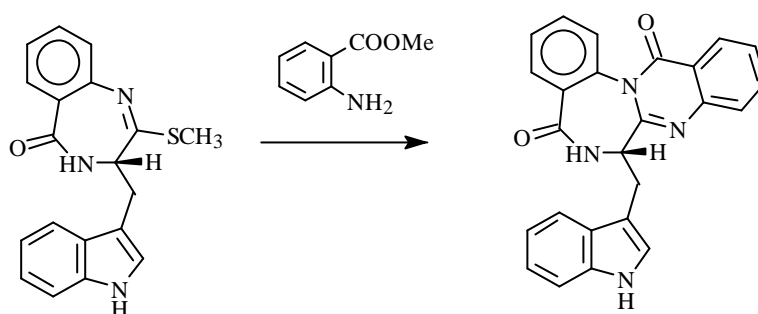


Esquema 7.

En este esquema inicial se basan también la síntesis de quinazolonas que utilizan el anhídrido sulfinamídico del ác. antranílico^{14,15} (Esquema 8), y la síntesis de derivados de quinazolinobenzodiazepinas en la que un tioiminoéter se condensa con antranilato de metilo¹⁶ (Esquema 9).

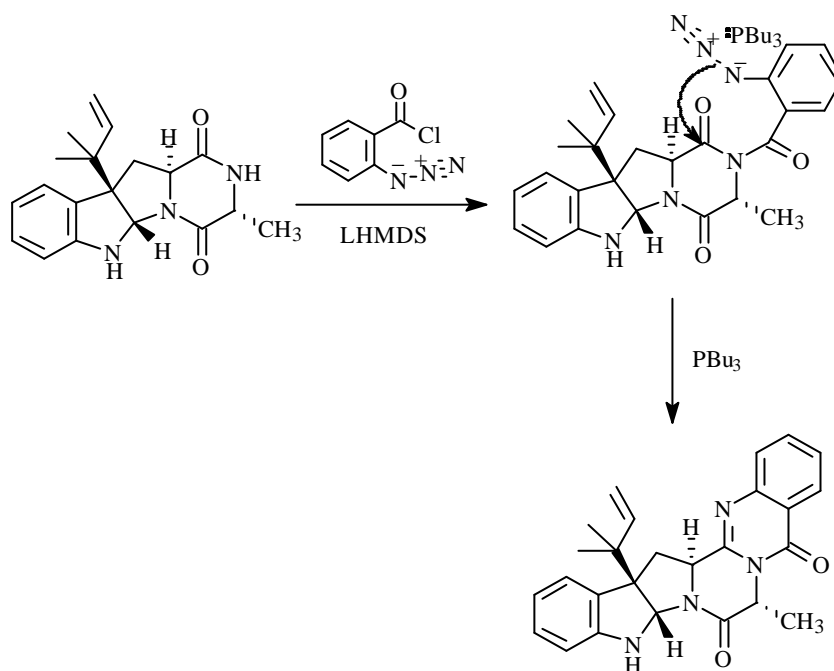


Esquema 8.



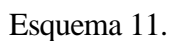
Esquema 9.

Posteriormente, Danishefsky y cols.¹⁷ utilizaron una variante intramolecular de la reacción aza-Wittig¹⁸ en la primera síntesis total de ardeemina, a través de la condensación entre el derivado tetracíclico de una piperazinadiona y el cloruro de *o*-azidobenzoílo, como se representa en el Esquema 10.



Esquema 10.

Esta aproximación fue empleada en 1997 por Snider y cols.¹² en la primera síntesis total de (+) fumiquinazolina G, en una ruta sintética que requiere once pasos, con un rendimiento total del 11% (Esquema 11).



Chemical reaction scheme for the synthesis of 2-benzyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-5(1H)-one:

Starting material: 2-aminobenzamide reacts with ClCH_2COCl to form an intermediate.

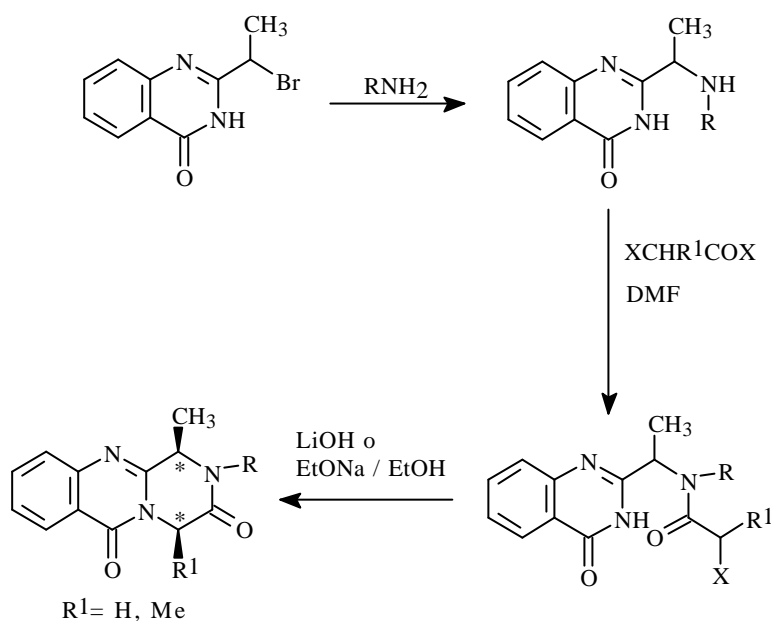
The intermediate reacts with PPE to form a quinazolinone derivative.

The quinazolinone derivative reacts with benzylamine ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}$) to form an intermediate.

The intermediate is cyclized using 1) ClCH_2COCl and 2) Et_3N to yield the final product, 2-benzyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-5(1H)-one.

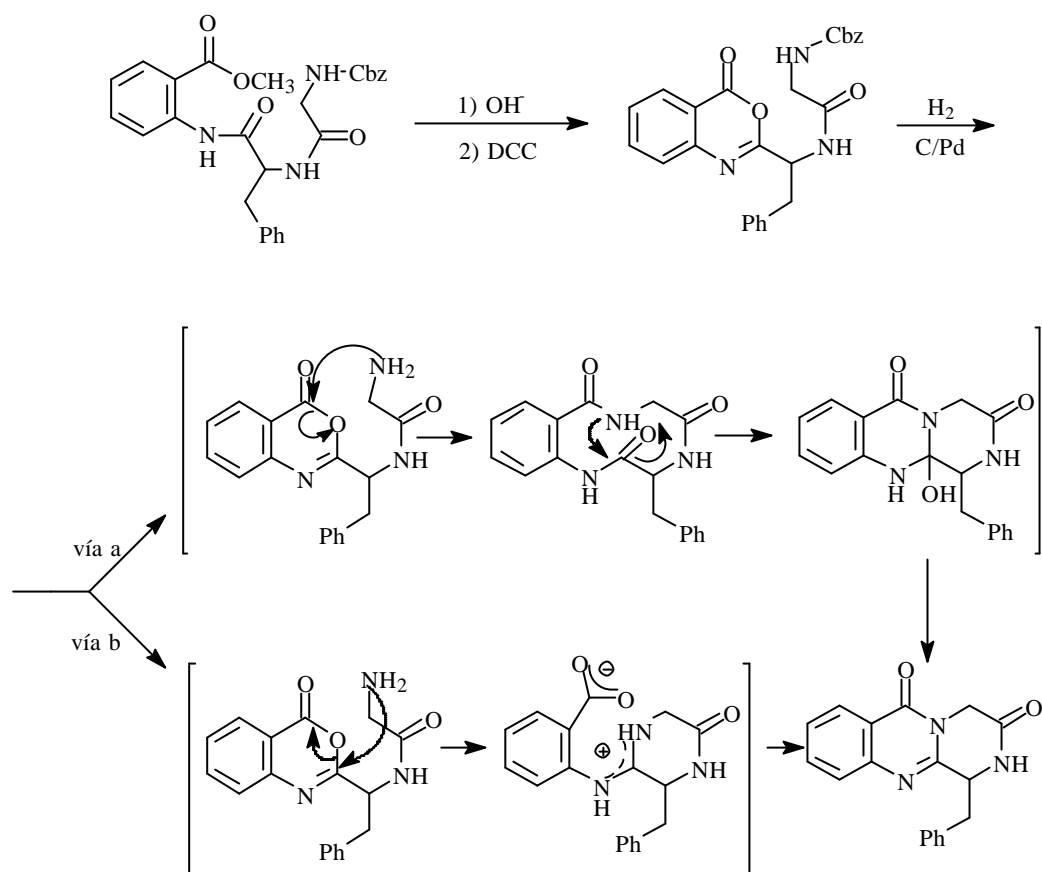
Esquema 12.

Kökösi y cols³ han descrito la síntesis de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas 2,4-disustituidas racémicas partiendo de (3*H*)-2-(1-bromoetil)quinazolin-4-ona (Esquema 13). En ésta, el paso clave de la secuencia de reacción es la ciclación diastereoselectiva de (3*H*)-2-{[1-(*N*-2-haloacil-*N*-alquilamino)etil]}quinazolin-4-ona. Esta estrategia tiene como desventaja que propone pasos sintéticos en los que es posible la racemización de los centros estereogénicos.



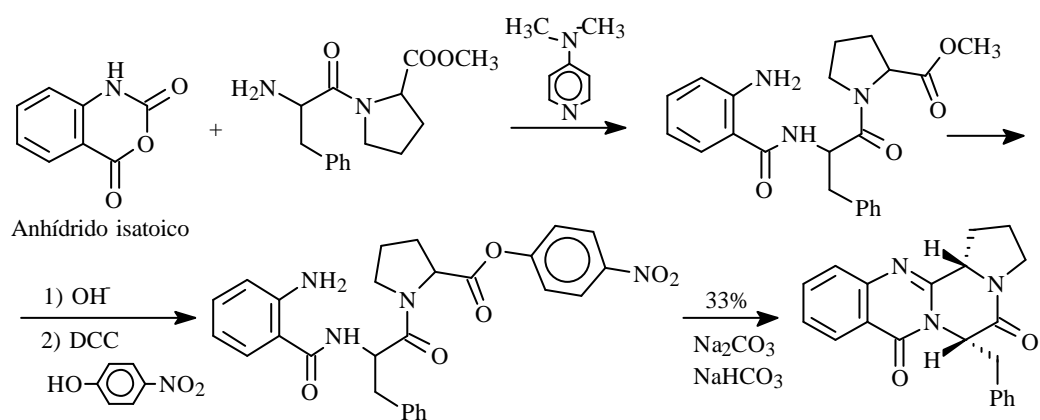
Esquema 13.

La cuarta alternativa consiste en la ciclación de tripéptidos derivados del ácido antranílico.^{70,71} La formación del tripéptido se puede realizar empleando el ácido antranílico como resto *C*-terminal⁷¹ o *N*-terminal.⁷⁰ En el primer caso (Esquema 14), se han propuesto dos vías de ciclación (a y b), basándose en la reactividad frente a nucleófilos de las 3,1-benzoxazin-4-onas sustituidas en posición 2, que conducen a un tripéptido cíclico de 10 eslabones o a un derivado de piperazinadiona que posteriormente se reordena al sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina.²²⁻²⁷



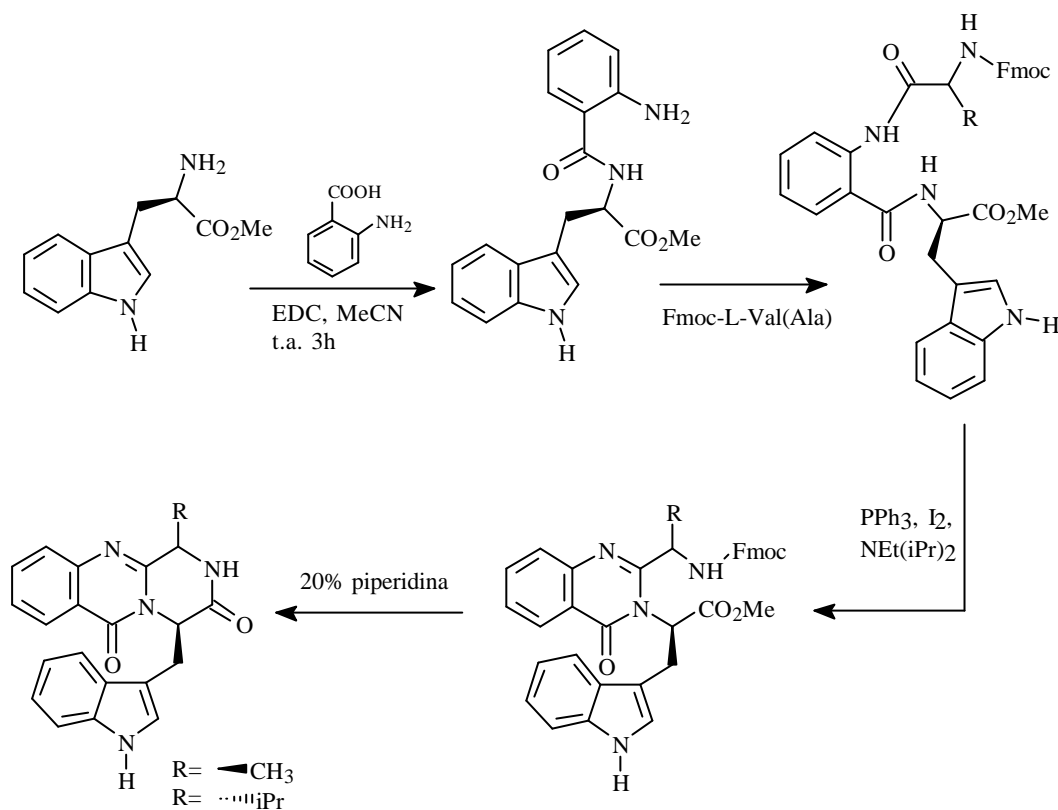
Esquema 14.

En el segundo caso, la condensación entre el éster *p*-nitrofenílico del antraniltripéptido, obtenido a partir del anhídrido isatoico y fenilalanilprolina, conduce igualmente al tripéptido cíclico, cuyas interacciones transanulares desembocan en la formación de la pirazino[2,1-*b*]quinazolina, (Esquema 15).



Esquema 15.

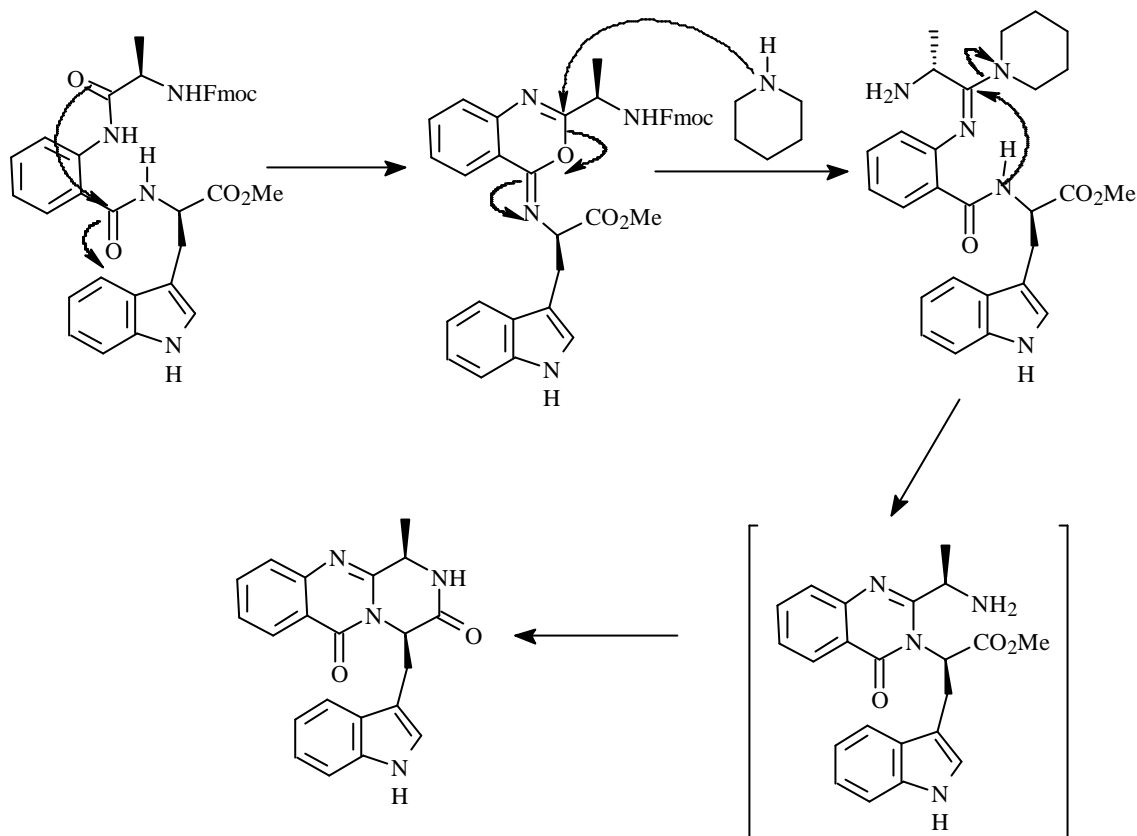
En 1998 Ganesan y cols.^{13,28} han llevado a cabo una tercera alternativa de síntesis a partir de un tripéptido, en la que el ácido antranílico constituye el aminoácido central. El paso



Esquema 16.

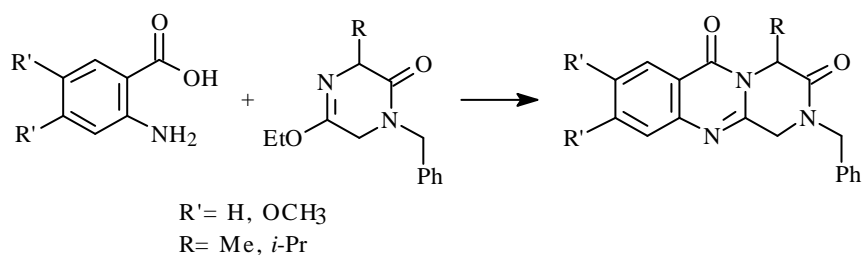
clave de esta síntesis de fumiquinazolina G y fiscalina B consiste en la ciclación de *N*-acilantranilamida con PPh₃, I₂ y una amina terciaria para dar lugar a un sistema bicíclico, cuyo tratamiento posterior con piperidina permitió la obtención del sistema tricíclico que nos interesa (Esquema 16). Entre todos los métodos hasta ahora publicados este constituye la ruta de síntesis más adecuada para la obtención de pirazino[2,1-*b*]quinazolin-4-disustituidas.

La quinazolin-4-ona propuesta inicialmente¹³ por Ganesan fue errónea según demostraron los estudios posteriores realizados por Snider.²⁹ El intermediario bicíclico formado es una 4*H*-4-imino-3,1-benzoxazina, que evoluciona posteriormente por acción de la piperidina hacia la quinazolona propuesta inicialmente (Esquema 17). El primero en describir la transformación de *N*-acilantranilamidas en 4-imino-4*H*-3,1-benzoxazinas fue Mazurkiewicz³⁰ que empleó dibromotrifenilfosforano y trietilamina. Wipf³¹, a su vez, obtuvo oxazoles a partir de α -oxoamidas empleando trifenilfosfina, yodo y trietilamina.

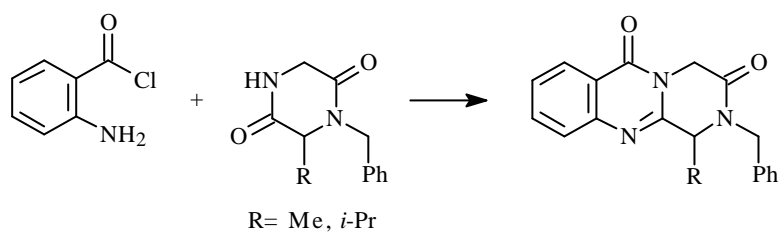


Esquema 17.

De las alternativas de síntesis propuestas, las síntesis vía iminoéter de piperazina-2,5-diona y la síntesis peptídica de Ganesan, publicada cuando este trabajo ya estaba en curso, son las más viables para la obtención de sistemas de 2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona 1 ó 4 sustituidos, enantioméricamente puros. La aparente sencillez del primer método citado, nos hizo plantear, en este trabajo, la síntesis de los sistemas tricíclicos a partir de piperazino-2,5-dionas *N*-sustituidas por dos vías: condensación de su iminoéter con el ácido antranílico correspondiente (Esquema 18), o acilación con cloruro de *o*-azidobenzoílo seguido de ciclación aza-Wittig intramolecular (Esquema 19).



Esquema 18.



Esquema 19.

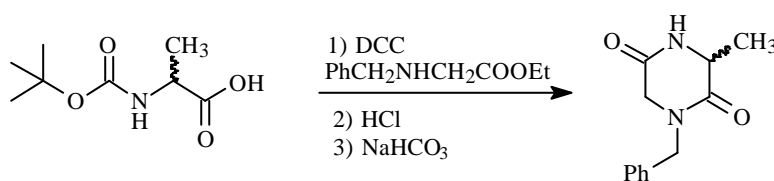
2.3. Síntesis del esqueleto de 2,5-piperazinadiona.

El esqueleto de piperazinadiona se obtiene normalmente por ciclodimerización de α -aminoácidos o sus ésteres. La síntesis de los dipéptidos pertinentes se puede abordar vía anhídrido de Leuchs, utilizando agentes condensantes de tipo carbodiimida o agentes activantes de la función carboxílica. Asimismo se puede condensar el aminoácido con el derivado del cloruro de azido acetilo, seguido de reducción con Zn en ácido acético.

Los dipéptidos empleados para la síntesis de piperazinadionas se han obtenido por condensación de un anhídrido de Leuchs con el correspondiente aminoéster (obtención de 1-bencil-3-metil-2,5-piperazinodiona y 3-metil-2,5-piperazinodiona), o por condensación de Cbz-aminoácido con el correspondiente aminoéster en presencia de DCC (obtención de 1-bencil-(1-feniletíl)-3(6)-alquil-2,5-piperazinadionas).

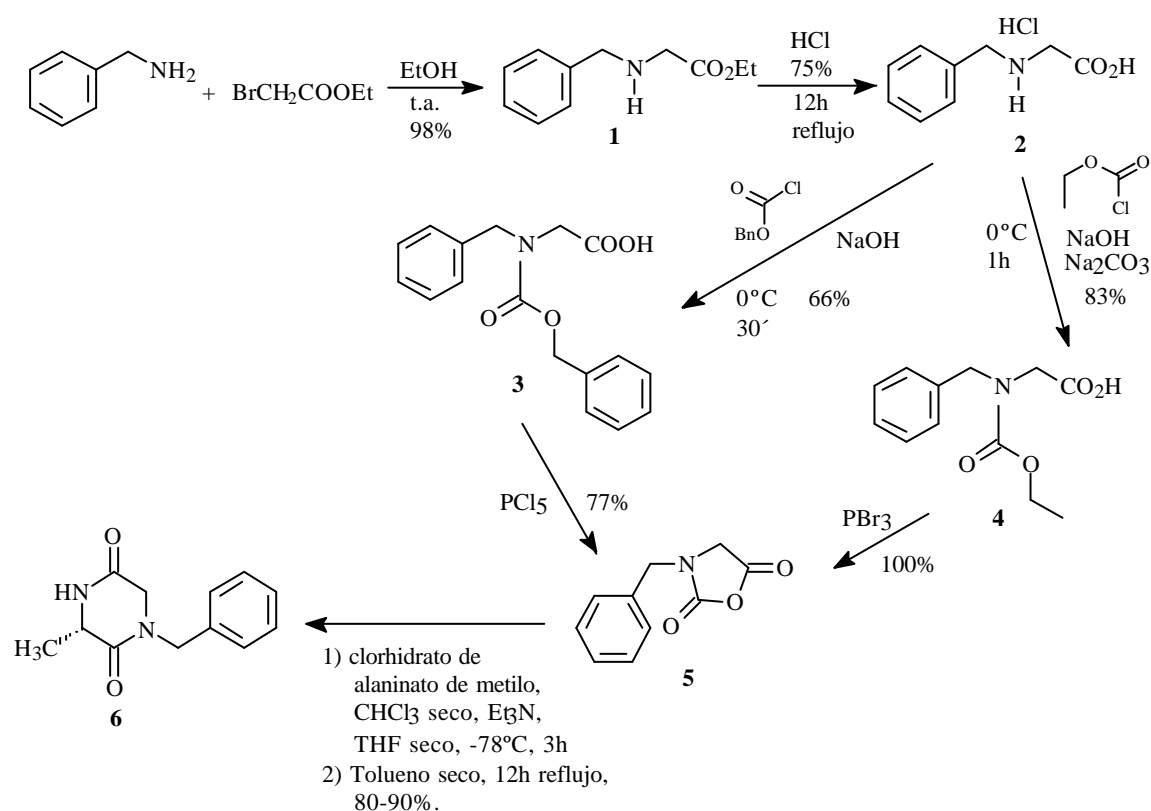
2.3.1. Síntesis de 1-bencil-3-metil-2,5-piperazinadionas y 3-metil-2,5-piperazinadionas.

La síntesis de la 1-bencil-3-metil-2,5-piperazinadiona descrita en la literatura²⁷ parte de la Boc-alanina que se condensa en presencia de dicitclohexilcarbodiimida con *N*-bencilglicinato de etilo. La ciclación a la piperazinadiona se consigue con altos rendimientos desprotegiendo con cloruro de hidrógeno gas (Esquema 20).



Esquema 20.

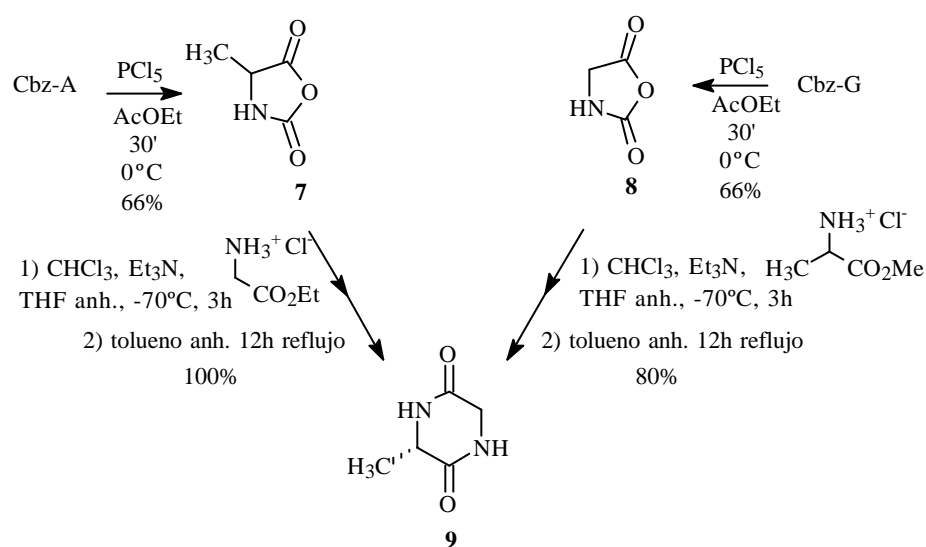
En este trabajo estudiamos como ruta alternativa la condensación del alaninato de etilo con el anhídrido de Leuchs de la *N*-bencilglicina (Esquema 21). El empleo de anhídrido de Leuchs ha sido propuesto por Schöllkopf⁴⁻⁶ para las piperazinadionas asimétricas, y presenta la ventaja respecto al método descrito,²⁷ de ser más económico. La formación del anhídrido de Leuchs (**5**) se puede lograr haciendo reaccionar la *N*-bencilglicina (**2**) con fosgeno³² (al que hoy en día no se puede acceder de forma comercial) o con generadores de fosgeno como el cloroformiato de triclorometilo^{33,34} (difosgeno, TCF) o trifosgeno^{35,36} (carbonato de bis-triclorometilo). Dado que los ensayos preliminares con TCF no dieron buenos resultados, procedimos a la síntesis del anhídrido de Leuchs por la vía clásica, haciendo reaccionar el carbamato correspondiente de la *N*-bencilglicina (**3** ó **4**) con PCl_5 ³⁷, PBr_3 ³⁸ o SOCl_2 ³⁹. En vez de utilizar la síntesis un tanto laboriosa, descrita en la literatura³⁴ que emplea SOCl_2 , hemos estudiado la ciclación de la *N*-Cbz-*N*-bencilglicina (**3**), obtenida según el método de Carter y cols⁴⁰, con PCl_5 y la ciclación de la *N*-etoxicarbonil-*N*-bencilglicina³³ (**4**) con PBr_3 . Los resultados finales en ambos casos fueron



Esquema 21.

similares, obteniéndose por el primer método un producto más puro, pero con rendimientos inferiores al segundo. La condensación del anhídrido de Leuchs obtenido (**8**) con el clorhidrato de (*S*)-alaninato de metilo, en presencia de trietilamina a -78°C , se realizó según el método descrito por Schöllkopf⁴¹ para otras piperazinadionas, obteniéndose el *N*-bencilglicilalaninato de metilo, que posteriormente se cicló a la correspondiente piperazinadiona (**9**) por calentamiento a reflujo en tolueno anhidro durante 12h. El rendimiento global de esta reacción varió entre el 80 y 90%.

La síntesis de la 3-metil-2,5-piperazinadiona se realizó de forma análoga y está reflejada en el Esquema 22.

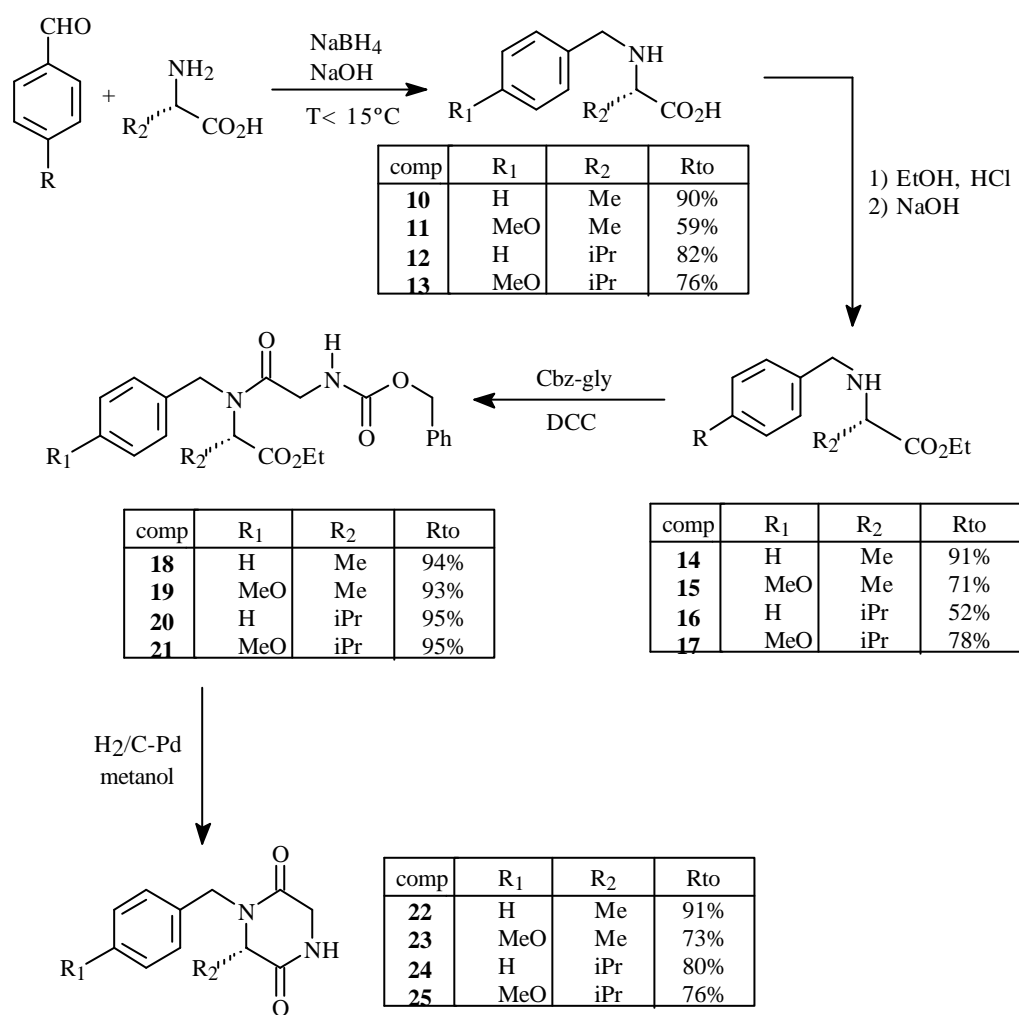


Esquema 22.

2.3.2. Síntesis de 1-bencil-(1-feniletil)-3-(6)-alquil-2,5-piperazinadionas.

La segunda alternativa empleada para la síntesis de piperazinadionas fue a través de la formación del dipéptido correspondiente Cbz-protégido seguido de desprotección por hidrogenación catalítica y ciclación (Esquema 23).

Los *N*-bencilaminoácidos se obtuvieron con altos rendimientos por aminación reductora entre el aldehído correspondiente y el aminoácido⁴² (Esquema 23).

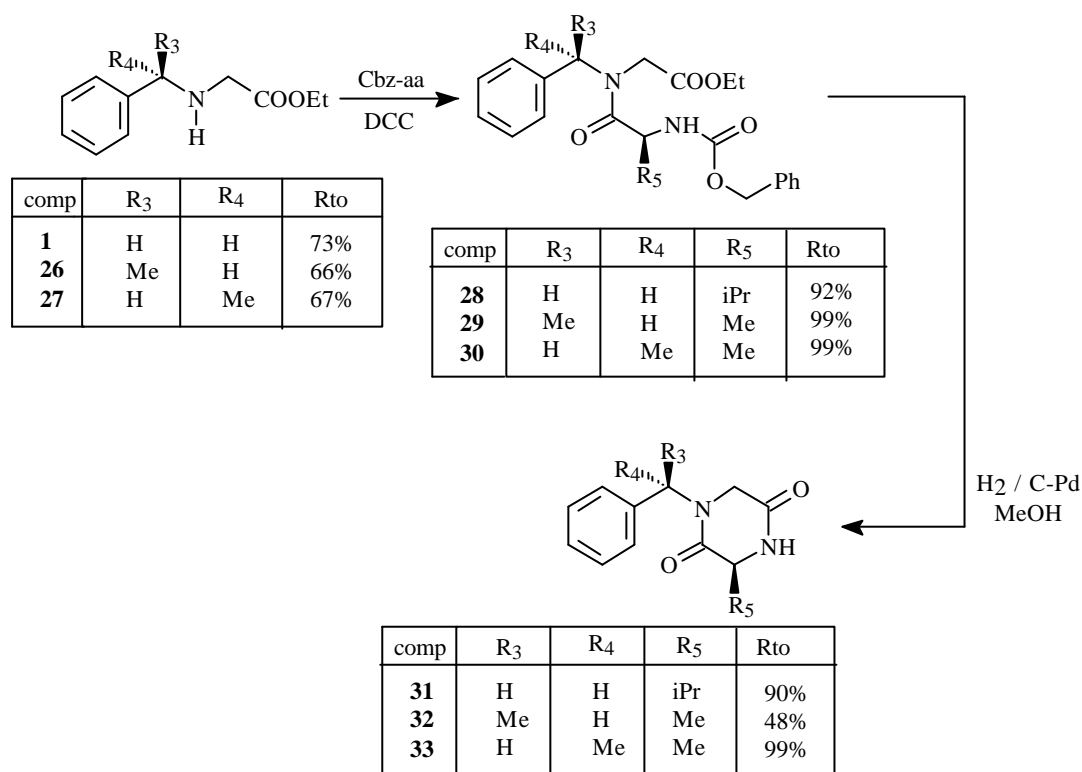


Esquema 23.

Una vez esterificado, el *N*-bencilaminoéster (**14-17**) se hizo reaccionar con Cbz-glicina usando DCC como agente condensante para obtener el dipéptido (**18-21**) con altos rendimientos, y este se sometió a hidrogenación catalítica, formándose la piperazinadiona con muy buenos

rendimientos.⁴³ En algunas ocasiones, la ciclación no se produjo espontáneamente tras la desprotección, siendo necesario someter el crudo de la reacción de hidrogenación a reflujo en tolueno o metanol seco.⁴⁴

Las 1-(1-feniletil)-3-alkil-2,5-piperazinadionas se sintetizaron a partir del correspondiente *N*-(1-feniletil)glicinato de etilo,¹¹ obtenido por condensación de la amina ópticamente activa con bromoacetato de etilo. Siguiendo el método descrito para los 1-bencilderivados (**22-25**) se obtuvieron las piperazinadionas **31**, **32** y **33** con buenos rendimientos, según se refleja en el Esquema 24.



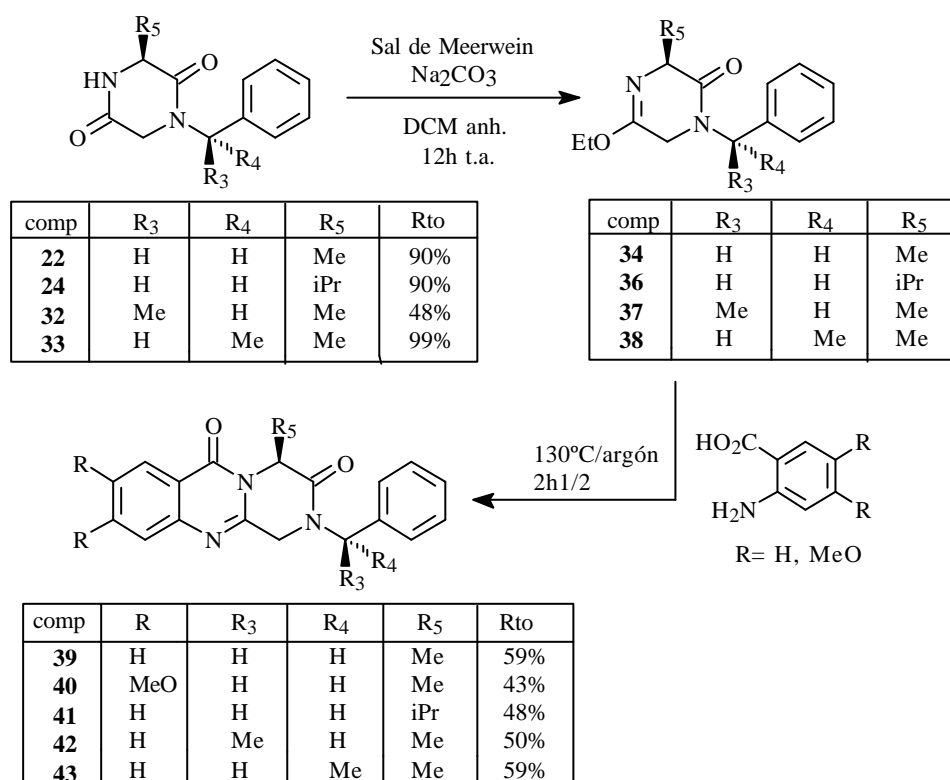
Esquema 24.

2.4. Síntesis de los sistemas de 2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas.

La síntesis de las 2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas se abordó de dos formas diferentes según estén sustituidas en posición 4 o en posición 1, por motivos que explicaremos más adelante.

2.4.1. Síntesis de 2,4-dialquil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas.

La síntesis de estos sistemas se realizó según la ruta de síntesis propuesta inicialmente por Rajappa y cols.^{1,2} haciendo condensar el iminoéter de la correspondiente 2,5-piperazinadiona con ácido antranílico, como se refleja en el Esquema 25.



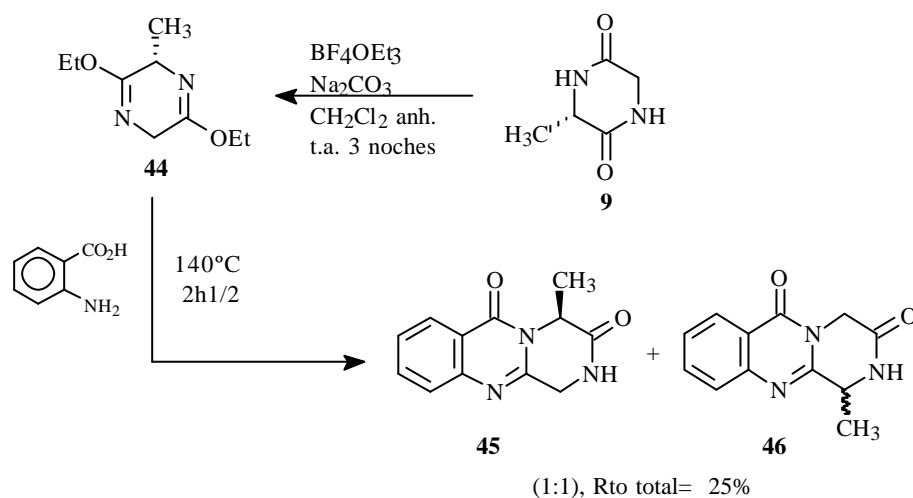
Esquema 25.

La correspondiente 1-bencil(1-feniletil)-3-alkil-2,5-piperazinadiona disuelta en diclorometano anhidro, por tratamiento con tetrafluoroborato de trietiloxonio (sal de Meerwein)

en presencia de carbonato sódico, originó el iminoéter (**34**, **36-38**) que condensó directamente con ácido antranílico (ó 4,5-dimetoxiantranílico) para dar **39-43** con unos rendimientos que oscilan entre el 59% y el 43%. En todos los casos los productos se obtuvieron con un exceso enantiomérico superior al 95%.

2.4.2. Síntesis de 1-alkil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas.

Los primeros ensayos de síntesis de los sistemas no sustituidos en *N*-2 de 4(*S*)-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**45**) y 1(*S*)-1-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**46**) se realizaron empleando el método de Rajappa partiendo de 3(*S*)-3-metil-2,5-piperazinadiona **9**. Se obtuvieron los dos compuestos **45** y **46** en una proporción 1:1 por monocondensación e hidrólisis espontánea del sistema tricíclico inicialmente formado. No se observaron productos de dicondensación pentacíclicos.



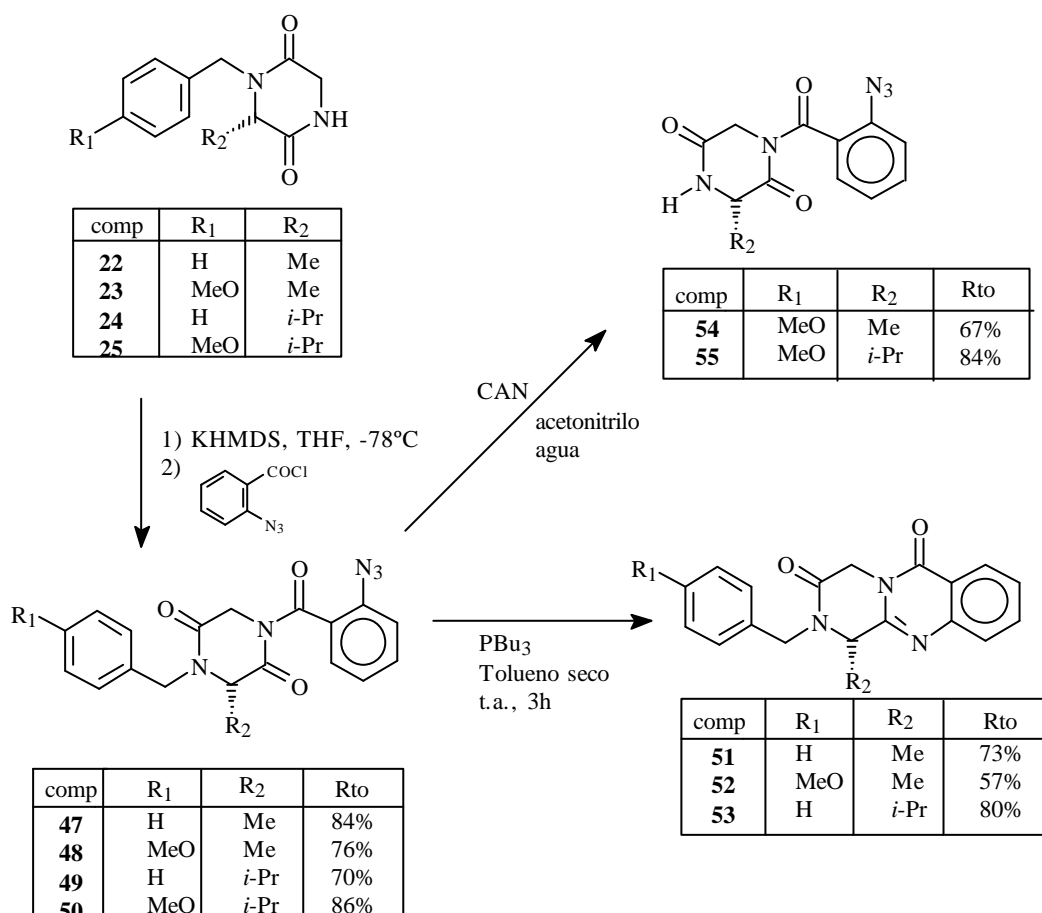
Esquema 26.

La hidrólisis espontánea de los iminoéteres, se debe probablemente al ligero exceso de ácido antranílico empleado y al método de aislamiento. Los rendimientos de esta reacción de condensación (25%), correspondientes a la suma de todos los isómeros son sensiblemente más bajos que los observados para los *N*-bencilderivados. Como era de esperar, el 4-metilderivado **45** se obtuvo con un exceso enantiomérico superior del 95% pero, sorprendentemente el 1-

metilderivado **46** sólo se pudo aislar de forma racémica. Esta racemización debe producirse a través de una enamina en la que está involucrada la posición 1 del sistema tricíclico.

A pesar de estos resultados, se hicieron unos ensayos iniciales de condensación de las 6-alkil-1-bencil-2,5-piperazinadionas **22** y **25** en forma de iminoéter con ácido antranílico, obteniéndose los mismos resultados negativos en lo que se refiere a pureza óptica. En el caso de la 6-isopropil-1-bencil-2,5-piperazinadiona **24** no se logró la ciclación, debido probablemente al impedimento estérico que ejerce el radical isopropilo. Estos resultados poco satisfactorios, hicieron necesario elegir otra vía de síntesis para las 1-alkil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas.

Se procedió por tanto a emplear la variante intramolecular de la reacción aza-Wittig^{12,17,18} condensando la piperazinadiona correspondiente con cloruro de *o*-azidobenzoilo seguido de ciclación, como se refleja en el Esquema 27.



Esquema 27.

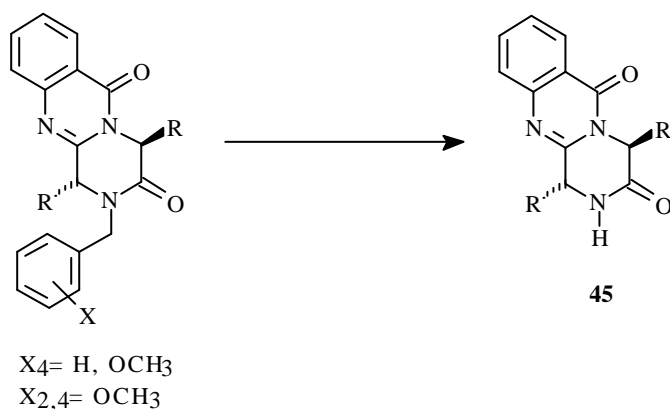
Así, se sometió la correspondiente piperazinadiona *N*-protegida (**22-25**) a la acción de KHMDS a -78°C en THF con DMI como cosolvente, se adicionó el cloruro de *o*-azidobenzoilo, y se dejó reaccionar 15 minutos a -78°C y posteriormente 16 horas a t.a., para obtener las *N*-*o*-azidobenzoilpiperazinadionas **47-50** con rendimientos del orden del 80%.

Los compuestos **47-50** se sometieron a la acción de PBU_3 en tolueno seco, obteniéndose los sistemas tricíclicos **51-53** deseados con rendimientos altos.

En el caso de la 1(*S*)-isopropil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona **53**, el exceso enantiomérico fue superior al 95%. Las 1(*S*)-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas **51** y **52**, en cambio, sólo se obtuvieron con un exceso enantiomérico del 80%, demostrándose que los derivados **51** y **52** son más sensibles a la racemización. Ganesan y cols²⁸ hicieron observaciones parecidas para las fumiquinazolininas portadoras de un metilo en posición 1, en las que el método de síntesis empleado fue vía tripéptido alanil-antranil-triptófano.

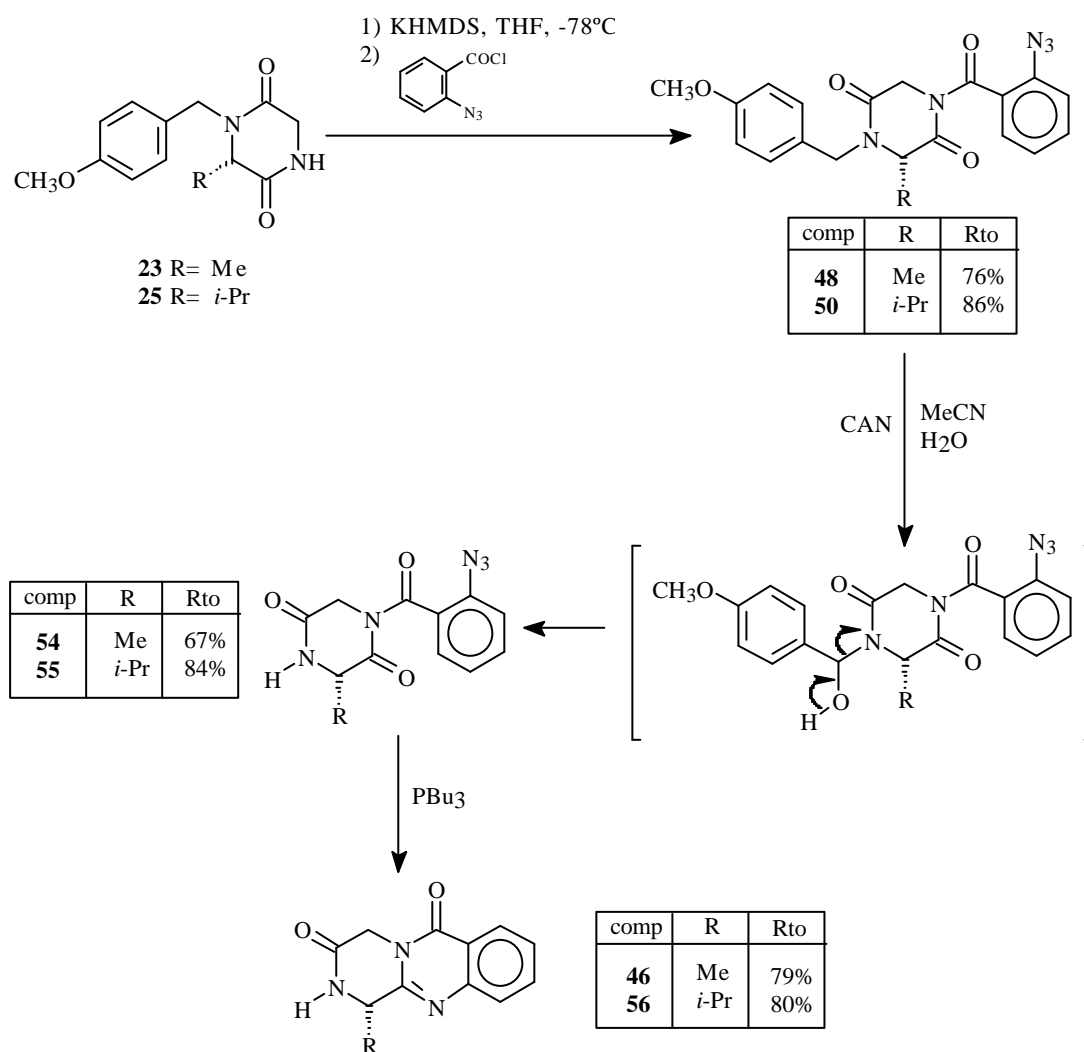
Para la obtención de los 1-metil y 1-isopropilderivados **46** y **56** (Esquema 29), existen teóricamente 2 posibilidades: acilación selectiva de la piperazinadiona *N*-protegida y desprotección del sistema tricíclico en posición *N*-2, o desprotección del *N*-acilderivado **48** ó **50** (Esquema 27).

En nuestro grupo de trabajo^{45,72} se había estudiado previamente la obtención de *N*(2)-*H* derivados **45** por desprotección de pirazino[2,1-*b*]quinazolininas *N*(2)-bencil, *N*(2)-*p*-metoxibencil y *N*(2)-2,4-dimetoxibencil sustituidas utilizando reacciones de hidrogenolisis o de oxidación.



Esquema 28.

Después de muchos ensayos se lograron rendimientos moderados (38%) oxidando el tricyclo *p*-metoxibencilado con CAN. El tratamiento de los 2,4-dimetoxibencil derivados con ácido trifluoroacético en presencia de anisol dio resultados excelentes, pero desgraciadamente implicaban una epimerización de la posición 1. Se decidió por tanto estudiar la desprotección de los *N*-acilderivados **48** y **50**. En la desprotección se utilizó nitrato cérico amónico (CAN), sometiendo posteriormente el producto obtenido a la ciclación aza-Wittig intramolecular. Según se observa en el Esquema 29, a partir de 3-alkil-1-(*p*-metoxibencil)-2,5-piperazinadiona se obtuvieron de esta forma 1(*S*)-isopropil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona **56** y 1(*S*)-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona **46** con elevados rendimientos. La pureza enantiomérica fue nuevamente mayor del 95%. para el isopropilderivado y solo del 80% para el 1-metilderivado.



Esquema 29.

La determinación de la pureza enantiomérica de los sistemas tricíclicos, así como de los derivados de estos, se realizó de forma general por técnicas de RMN, utilizando como reactivo quiral las sales de Europio⁴⁸ [Eu(hfc)₃; tris-(3-heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-camforato de europio].

En los casos en los que esta técnica no resultó determinante, como sucede con los sistemas no alquilados en *N*-2, entre otros, se optó por la determinación en HPLC. En nuestro caso, se utilizaron fases estacionarias quirales. Como tipo de columna se ha usado Chiracel OD (25 cm x 0,25 mm), un polímero de celulosa donde únicamente hay dos funciones carbamato en las posiciones 2 y 6, que son óptimas para la separación de enantiómeros en los que el centro estereogénico es adyacente a un sistema aromático. La fase móvil utilizada fue hexano-isopropanol (9:1), con un flujo de 1 ml/min. El detector empleado fue un fotodiodo de array, que consiste en un fotodetector de UV-Vis con menor sensibilidad, y nos permite recoger los espectros de barrido entre 190 y 700 nm a lo largo de todo el tiempo de cromatograma. Los tiempos de cromatograma fueron de 1 hora.

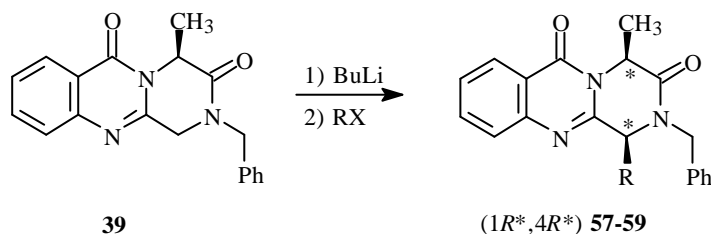
Para validar el método, se ensayaron inicialmente mezclas racémicas de estos compuestos, observándose una muy buena separación de ambos enantiómeros.

2.5. Reactividad de (4*S*)-4-alkil-2-bencil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas frente a algunos electrófilos.

Se estudió la reactividad de los 4-metil y 4-isopropil derivados **39** y **41** respectivamente frente a derivados halogenados. Adicionalmente, se realizaron los primeros ensayos frente a derivados carbonílicos (empleando el benzaldehído) y cloruros de ácidos.

2.5.1.a. Reactividad de (4*S*)-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina - 3,6-dionas (**39**) frente a derivados halogenados.

Los ensayos iniciales de sustitución electrófila en **39** se realizaron empleando las condiciones descritas por Schöllkopf^{49,50} para los iminoéteres de piperazinadionas. Se sometió **39** a la acción de 1,3 eq. de BuLi durante 1-2 h a -78°C, se adicionó a continuación el derivado halogenado, y se continuó la agitación a -78°C durante 12 h. Se obtuvo de esta forma, con alta regioselectividad y bajos rendimientos, un único diastereoisómero: el derivado sustituido en posición 1 de configuración relativa 1,4-*cis* (Esquema 30), qué sólo se logró aislar de forma racémica.



comp.	RX	Rto %
57	CH ₃ I	49
58	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	24
59	Ph-CH ₂ Br	24

Esquema 30.

La falta de constantes de acoplamiento significativas en el espectro de ¹H-RMN (espectros 23, 27 y 28) hizo necesaria la determinación de la configuración relativa de **57-59** por experimentos NOE de diferencia,⁵¹⁻⁵⁴ observándose efectos NOE entre los protones del grupo

metilo en posición 1 y 4 de **57**, y entre el metilo en posición 4 y un hidrógeno metilénico del sustituyente en C-1 en **58** y **59** (Figura 3 y espectros 25, 29 y 30).

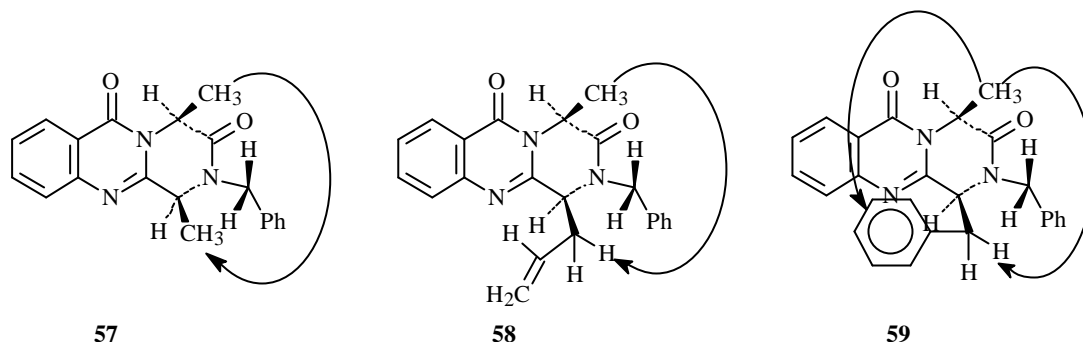
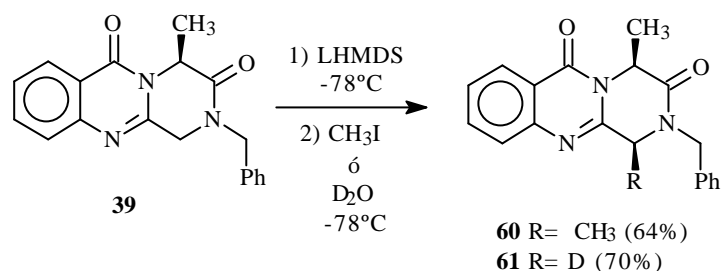


Figura 3.

Por otra parte, el desplazamiento del protón H-4 a 5,39 ppm (espectro 23) en **57** fue indicativo de un efecto de anisotropía diamagnética producido por las funciones carbonílicas en las posiciones 3 y 6, lo que a su vez indica que este protón y los grupos carbonílicos se encuentran casi coplanares. Con estos datos se puede proponer para los compuestos *cis* **57-59** una conformación de bote aplanada en el anillo piperazínico, en la que el metilo en C-4 se encuentra en disposición pseudoaxial.

La racemización de **57-59** se demostró con ensayos de pureza enantiomérica por ^1H -RMN, empleando sales de europio⁴⁸ (Eu (hfc)₃; Tris [3-(heptafluoropropilhidroximetileno) (+)-canforato] de europio) (espectros 34 y 35).

Se procedió, por tanto, a reducir los tiempos de reacción, ya que era probable que la larga exposición de **39** ó **57-59** a la base fuese la responsable de la racemización del centro estereogénico en la posición 4 y a emplear una base más voluminosa: la hexametildisilazida de litio (LHMDS). Así, se trató **39** con LHMDS en THF a -78°C durante 10 minutos, se adicionó el yoduro de metilo, se mantuvo la reacción con agitación durante 10 minutos, y se prolongó durante otros 40 minutos a 0°C (tiempo en el que se decoloró la mezcla de la reacción). Se aisló de esta forma, como único producto y con un rendimiento del 64%, la (1*S*,4*S*)-2-bencil-1,4-dimetil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona **60** con un exceso enantiomérico superior al 95% (Esquema 31).



Esquema 31.

Análogamente al poner en contacto **39** con LHMDS en THF durante 10 minutos a -78°C y secuestrar el anión con agua deuterada, se obtuvo como único producto y con un exceso enantiomérico del 95%, el derivado deuterado en posición 1, en el que el deuterio es *cis* con respecto al metilo en posición 4 (espectros 11 y 12). La racemización del centro estereogénico en C-4 no tuvo lugar, incluso cuando el tiempo de contacto con la base fue de 1h.

La disposición *cis* del átomo de deuterio en **61** se demostró por experimentos NOE de diferencia, en los que se observó la ausencia de efecto NOE entre el metilo C-4 y el hidrógeno H-1. La asignación inequívoca de ambos protones H-1 en el producto de partida **39**, se realizó por experimentos NOE de diferencia (espectro 3), observándose un efecto NOE claro entre el metilo C-4 y el hidrógeno H-1 axial (figura 4) confirmándose la conformación de bote propuesta para este sistema por Rajappa y cols.^{1,2} y la disposición axial del metilo en C-4.

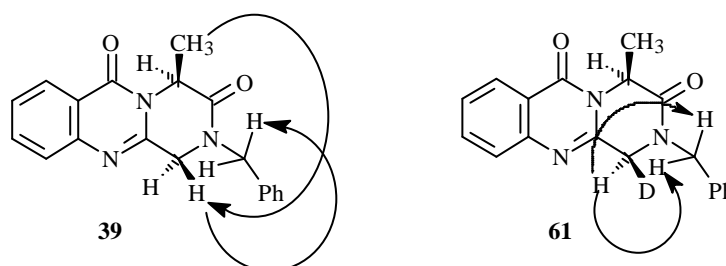
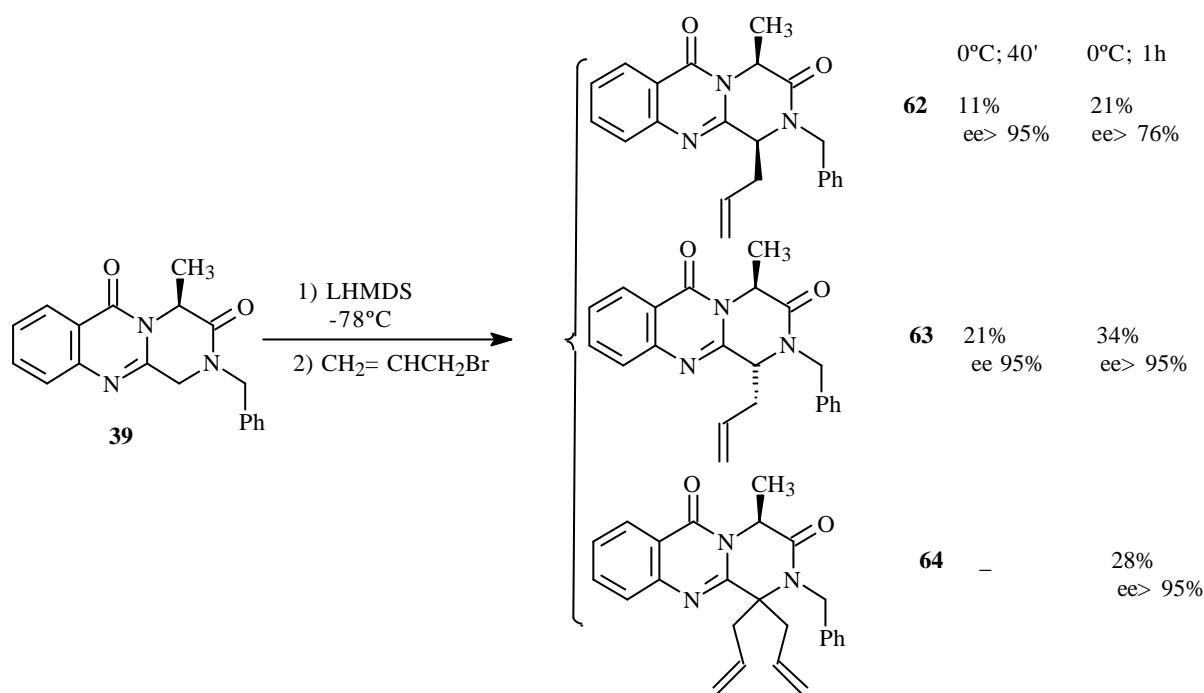


Figura 4.

Cuando en lugar de yoduro de metilo como electrófilo, se utilizó bromuro de alilo, empleando las mismas condiciones de reacción, se aislaron los dos diastereoisómeros *cis* y *trans* del 1-alil derivado (**62** y **63**) en proporción 1:2 respectivamente. Ambos compuestos se obtuvieron con excesos enantioméricos superiores al 95% (Esquema 32).



Esquema 32.

Al prolongar los tiempos de reacción a 1h, se observó un aumento del rendimiento en ambos isómeros pero a cambio disminuyó la diastereoselectividad al obtenerse los dos diastereoisómeros en proporción 2:3. Adicionalmente se obtuvo el 1,1-dialil derivado **64** con un exceso enantiomérico superior al 95%. La determinación de las configuraciones relativas de ambos diastereoisómeros también se realizó por experimentos NOE de diferencia (espectros 25, 29 y 30), observándose en el isómero *cis* **62** un efecto NOE entre los protones metílicos C-4 y los protones metilénicos del alilo en C-1 y en el isómero *trans* **63** un efecto NOE entre los protones metílicos C-4 y el protón H-1, (Figura 5). Es de destacar que el desplazamiento químico que sufre el protón H-4 en ambos casos es muy similar: $\delta = 5,4$ ppm en **62** y $\delta = 5,34$ ppm **63**, lo que implica que en este caso, ambos isómeros tienen una conformación de bote.

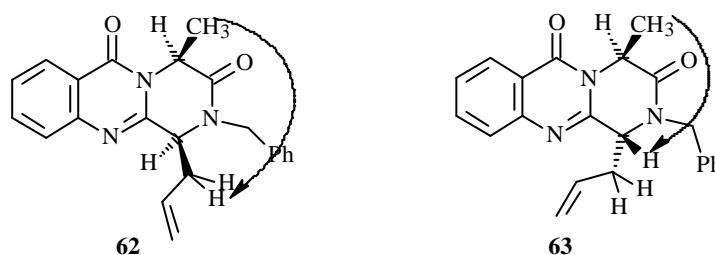
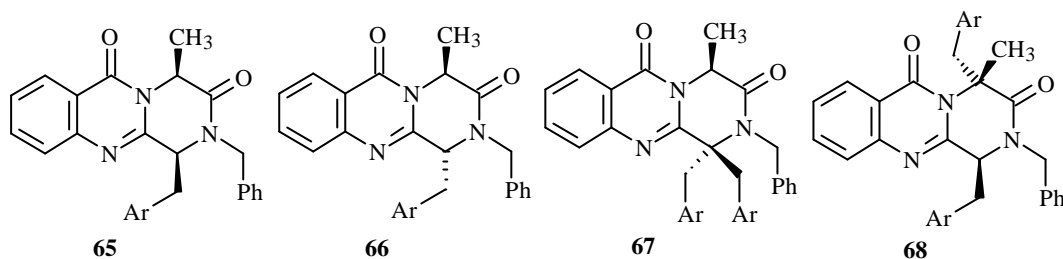


Figura 5.

El desplazamiento químico del protón H-4 a campo bajo, $\delta = 5,32$ ppm que presenta el 1,1-dialil derivado **64** permite asignarle igualmente una conformación de bote.

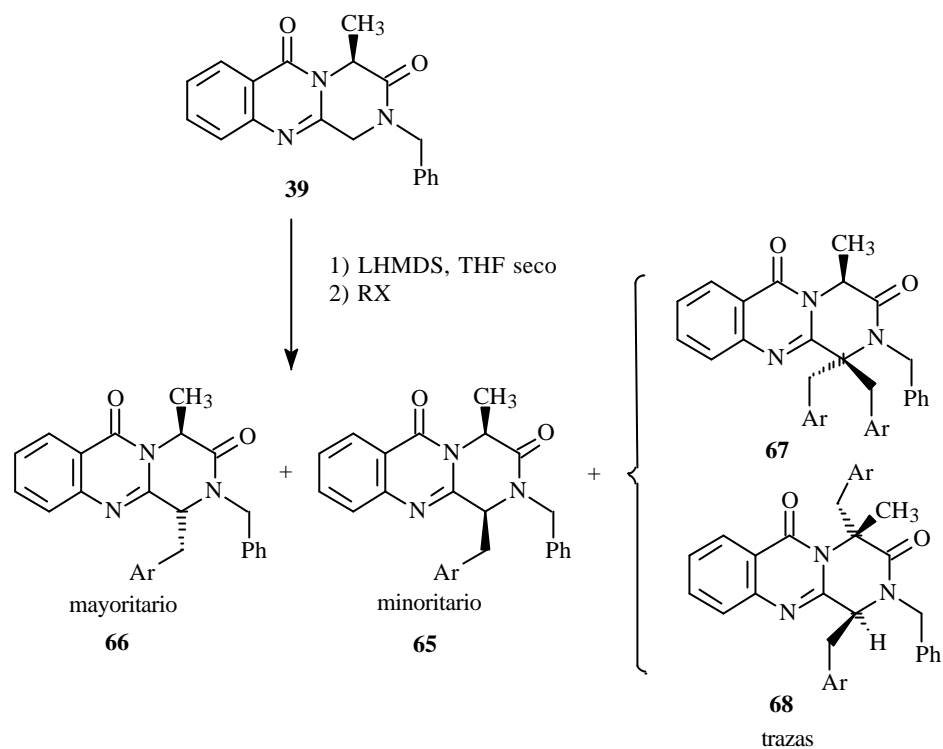
La diferencia de comportamiento observado entre el yoduro de metilo y el bromuro de alilo nos llevaron a estudiar diferentes haluros de arilmetilo como electrófilos, (Tabla 1).



65-68	Ar	t_3^c $t_1^a=t_2^b=10$ (min.)	65 (%) ee > 95%	66 (%) ee > 95%	e.d. (%) ^d	67 (%)	68 (%)
a	C ₆ H ₅	20	19	53	47,2	4	7
b	C ₆ H ₅	24	17	41	41,4	-	-
c	4-F-C ₆ H ₄	12	18	50	47	2	-
d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	18	24	59	42,2	-	-
e	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	25	14	21	20	-	-
f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	20 60	34 40	21 17	23,6* 40,4*	- 3	-
g	3-Cl-C ₆ H ₄	25	12	34	47,8	-	-
h	?-naftilo	60	24	36	20	-	-
i	2-F-C ₆ H ₄	12	18	34	30,8	-	-

a) t_1 = tiempo de reacción a -78°C en presencia de base, b) t_2 = tiempo de reacción a -78°C una vez adicionado el electrófilo, c) t_3 = tiempo de reacción a 0°C una vez adicionado el electrófilo, d) e.d. = exceso diastereoisomérico *trans* / *cis* excepto en los casos * donde es *cis* / *trans*.

Tabla 1.



Esquema 33.

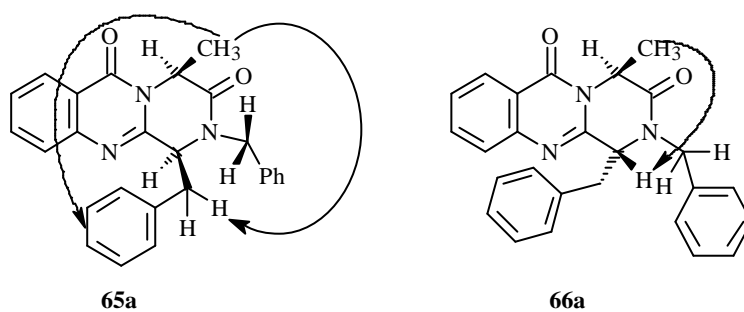
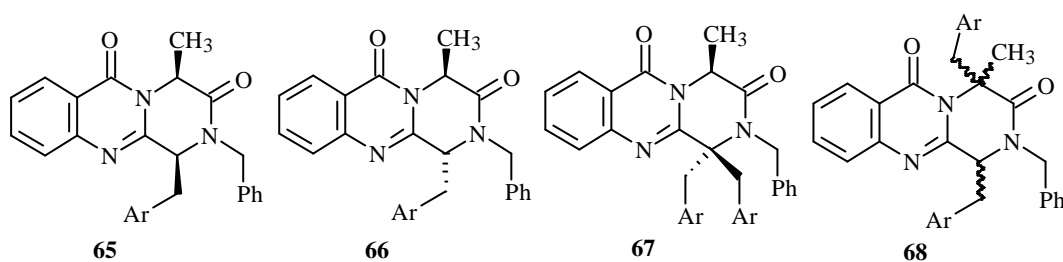


Figura 6.

El tratamiento inicial de **39** con bromuros de arilmetilo sustituidos en las condiciones de reacción indicadas en la tabla 1, dió lugar a la formación mayoritaria de los isómeros **66**, al lado de cantidades variables de los isómeros **65**. En algunos casos, se pudieron aislar adicionalmente trazas de derivados 1,1-dialquilados **67** y 1,4-dialquilados **68**, cuya formación se debe, probablemente, al ligero exceso de base (Esquema 33).

Cuando se aumentó el tiempo de reacción a 0°C hasta 12h, se observó un aumento considerable de los diastereoisómeros *cis*, pero estos se obtuvieron en forma racémica. Así mismo aumentó la proporción de los productos 1,1 y 1,4 dialquilados, (**67** y **68**, respectivamente, tabla 2), en la mayoría de los casos. Los diastereoisómeros *trans* se obtuvieron con la pureza enantiomérica habitual.



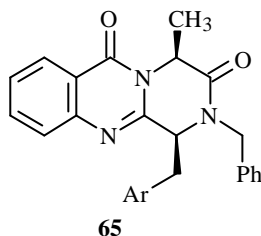
65-68	Ar	t ₁ min.	t ₂ min.	65 (%)	66 (%)	e.d.(%)*	67 (%)	68 (%)
c	4-F-C ₆ H ₄	20	15	38	16	40,7	-	-
d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	10	10	31	24	12,7	7	12
g	3-Cl-C ₆ H ₄	20	15	38	12	52	-	-
h	2-naftilo	10	10	20	-	100	13	11
i	2-F-C ₆ H ₄	20	15	4	-	100	-	14
j	(C ₆ H ₅) ₂	10	10	47	-	100	-	-

a) t₁= tiempo de reacción a -78°C en presencia de base, b) t₂= tiempo de reacción a -78°C una vez adicionado el electrófilo, c) t₃= tiempo de reacción a 0°C una vez adicionado el electrófilo (en todos los casos 12h). * e.d. *cis* sobre *trans* en todos los casos.

Tabla 2.

La configuración relativa de los diastereoisómeros *cis-trans* arilmetilados en C-1 se comprobó por experimentos NOE de diferencia (Figura 6 y tablas 3 y 4).

Tabla 3. Datos de ^1H -RMN en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz) de los isómeros *cis*.



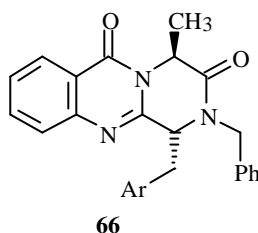
	Ar	C ₄ -CH ₃ ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
60	H	1,63 (7,0) 1,73 (7,0)	-	4,13 (15,0) 5,30 (15,0)	4,53 (7,0)	5,39 (7,0)
62	CH=CH ₂	1,79 (7,1)	2,80 (7,0)	4,14 (14,9) 5,45 (14,9)	4,54 (6,6)	5,40 (7,1)
65a	C ₆ H ₅	1,20 (7,1)	3,33 (13,8/7,1) 3,45 (13,8/4,8)	3,50 (14,9) 5,48 (14,9)	4,75 (7,1/4,9)	5,27 (7,1)
65b*	C ₆ H ₅	1,29 (7,1)	3,32 (13,8/7,1) 3,43 (13,8/4,9)	3,48 (14,8) 5,49 (14,8)	4,70 (3,6)	5,28 (6,7)
65c	4-F-C ₆ H ₄	1,36 (7,1)	3,30 (14/6,7) 3,38 (14/5,3)	3,58 (14,9) 5,46 (14,9)	4,70 (6,7/5,3)	5,29 (7,1)
65d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,32 (7,2)	3,28 (13,9/7,3) 3,41 (13,9/4,8)	3,47 (14,9) 5,47 (14,9)	4,72 (7,3/4,8)	5,27 (7,2)
65e	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	1,36 (7,1)	3,39 (13,9/6,5) 3,41 (13,9/5,6)	3,69 (14,9) 5,43 (14,9)	4,74 (6,5/5,6)	5,30 (7,1)
65f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1,50 (7,2)	3,40 (6,3)	3,81 (14,9) 5,38 (14,9)	4,75 (6,3)	5,35 (7,2)
65g	3-Cl-C ₆ H ₄	1,45 (7,1)	3,26 (13,9/7,2) 3,38 (13,9/5,2)	3,57 (14,9) 5,43 (14,9)	4,72 (7,2/5,2)	5,33 (7,1)
65h	?-naftilo	1,41 (7,1)	3,47 (13,8/7,8) 3,61 (13,8/4,7)	3,44 (14,9) 5,39 (14,9)	4,84 (7,8/4,7)	5,35 (7,1)
65i	2-F-C ₆ H ₄	1,53 (7,2)	3,35 (14,2/6,6) 3,45 (14,2/6,6)	3,73 (14,9) 5,47 (14,9)	4,70 (6,6)	5,33 (7,2)
65j	(C ₆ H ₅) ₂	1,68 (7,2)	5,21 (8,4)	3,03 (15,2) 5,32 (15,2)	4,66 (8,4)	5,35 (7,2)

*8,9-dimetoxi

En el caso del isómero **65a** el efecto NOE entre los protones del grupo metilo en C-4 y metilénicos del sustituyente bencilo en C-1 conjuntamente con el desplazamiento químico del protón H-4 (δ = 5,27 ppm), indicó una conformación de bote aplanada en la que el metilo en C-4 se sitúa en posición casi axial, al igual que sucedió en el caso del *cis* 1,4- dimetil derivado **60**.

En el diastereoisómero *trans* **66d**, se observó un efecto NOE entre el metilo C-4 y el protón axial H-1 y un desplazamiento del protón H-4 a campo más alto ($\delta = 1,24$ ppm). Así el valor $\delta = 5,3$ ppm para el diastereoisómero *cis* pasa a un valor $\delta = 4,06$ ppm para el isómero *trans* (espectros 38 y 39). Este desplazamiento químico está causado probablemente por los efectos de anisotropía magnética de alguno de los grupos arilmetilo en posición 1 ó 2.

Tabla 4. Datos de ^1H -RMN en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz) de los isómeros *trans*.

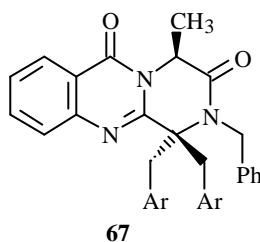


	Ar	C ₄ -CH ₃ ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
63	CH=CH ₂	1,68 (6,9)	2,90 (14,9/7,6/4,6) 3,08 (14,9/6,4/3,1/1,6)	4,02 (14,9) 5,71 (14,9)	4,60 (4,6/3,1)	5,34 (6,9)
66a	C ₆ H ₅	1,54 (6,7)	3,26 (13,9/3,4) 3,46 (13,9/3,9)	4,07 (14,9) 5,79 (14,9)	4,82 (3,6)	4,08 (6,7)
66b	C ₆ H ₅	1,55 (6,7)	3,24 (13,9/3,4) 3,26 (13,9/3,9)	4,05 (14,8) 5,79 (14,8)	4,78 (3,6)	4,08 (6,7)
66c	4-F-C ₆ H ₄	1,57 (6,6)	3,26 (14,1/3,3) 3,43 (14,1/3,9)	4,05 (14,8) 5,77 (14,8)	4,80 (3,6)	4,22 (6,6)
66d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,54 (6,7)	3,21 (13,9/3,2) 3,42 (13,9/3,8)	4,05 (14,9) 5,78 (14,9)	4,81 (~3,5)	4,06 (6,7)
66e	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	1,58 (6,7)	3,44 (14,2/3,6) 3,54 (14,2/4,3)	4,08 (15,0) 5,78 (15,0)	4,86 (4,3/3,6)	4,42 (6,7)
66f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1,60 (6,8)	3,52 (14,3/3,8) 3,60 (14,3/4,5)	4,10 (15,0) 5,79 (15,0)	4,89 (~4,0)	4,59 (6,8)
66g	3-Cl-C ₆ H ₄	1,58 (6,7)	3,28 (14,0/3,6) 3,44 (14,0/3,9)	4,07 (14,9) 5,77 (14,9)	4,82 (~3,8)	4,35 (6,7)
66h	?-naftilo	1,49 (6,7)	3,45 (14,0/3,5) 3,60 (14,0/3,9)	4,17 (14,9) 5,82 (14,9)	4,91 (~3,7)	3,99 (6,7)
66i	2-F-C ₆ H ₄	1,57 (6,7)	3,29 (13,9/2,2) 3,58 (13,9/4,5)	4,07 (15,1) 5,75 (15,1)	4,84 (4,5/2,2)	4,13 (6,7)

En la tabla 4 se observan unos valores a campo alto para el desplazamiento químico del protón H-4, lo que permite emplear este criterio para la asignación de los dos diferentes diastereoisómeros.

En la Tabla 5 se recogen los datos espectroscópicos más relevantes de los compuestos 1,1-dialquilados **64** y **67a-67h**. Es de destacar en los derivados **67** el desplazamiento a campo alto del metilo en C-4 respecto a este valor en el producto de partida (de $\delta = 1,5$ ppm a $\delta = 0,9$ ppm) (espectro 43), lo que explicarse por el efecto de anisotropía ejercido por uno de los anillos aromáticos de los sustituyentes arilmetilo en C-1 que se sitúa encima del sistema aplanado de piperazina, según se observa en la Figura 7. Este efecto es aún más patente en el naftilmetil derivado ($\delta = 0,6$ ppm).

Tabla 5. Datos de ^1H -RMN en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz) de los compuestos 1,1-dialquilados.



	Ar	C ₄ -CH ₃ ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ' ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)
64	CH=CH ₂	1,69 (6,8)	2,72 (14,1/6,9) 3,07 (14,1/7,8)	2,88 (14,5/6,8) 3,22 (14,5/7,3)	5,32 (6,8)	4,60 (15,3) 5,09 (15,3)
67a	C ₆ H ₅	0,77 (6,8)	3,45 (14,2) 3,98 (14,2)	3,59 (14,6) 3,96 (14,6)	4,69 (6,8)	4,89 (15,1) 5,18 (15,1)
67c	4-F-C ₆ H ₄	0,84 (6,7)	3,41 (14,2) 3,93 (14,2)	3,58 (14,5) 3,89 (14,5)	4,72 (6,7)	4,85 (15,0) 5,24 (15,0)
67d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	0,80 (6,8)	3,40 (14,1) 3,92 (14,1)	3,53 (14,5) 3,93 (14,5)	4,79 (6,8)	4,84 (15,0) 5,21 (15,0)
67f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,90 (6,8)	3,61 (14,0) 4,02 (14,0)	3,76 (14,5) 4,12 (14,5)	4,77 (6,8)	4,86 (15,0) 5,35 (15,0)
67g	3-Cl-C ₆ H ₄	0,92 (6,8)	3,42 (14,3) 3,93 (14,3)	3,58 (14,5) 3,84 (14,5)	4,75 (6,8)	4,81 (14,9) 5,26 (14,9)
67h	2-naftilo	0,61 (6,8)	3,70 (14,1) 4,20 (14,1)	3,84 (14,5) 4,19 (14,5)	4,57 (6,8)	4,95 (15,0) 5,42 (15,0)

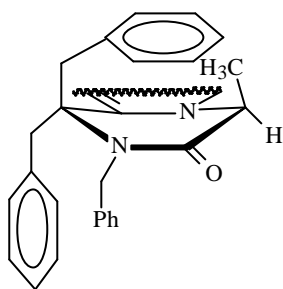
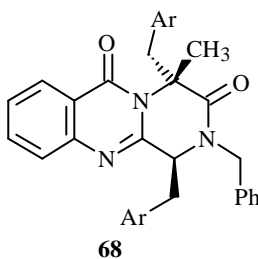


Figura 7.

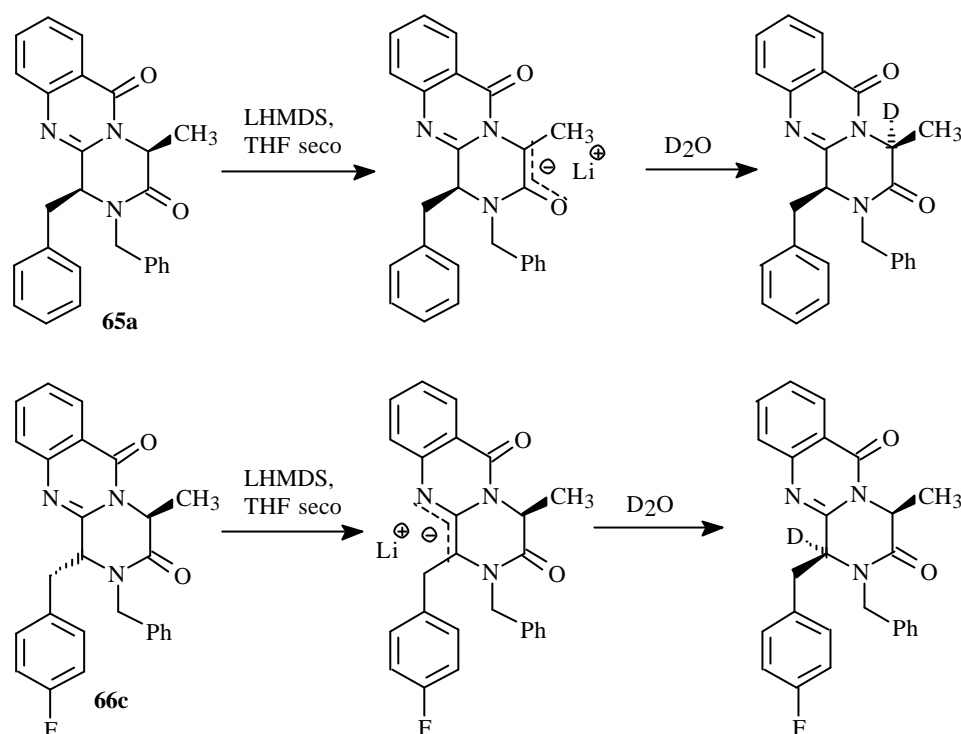
En la Tabla 6 se reflejan los datos espectroscópicos más relevantes de los compuestos 1,4-dialquilados **68**.

Tabla 6. Datos de ^1H -RMN en CDCl_3 (δ ppm, J en Hz) de los compuestos 1,4-dialquilados.



	Ar	CH ₃	C ₁ -CH ₂ (Hz)	C ₄ -CH ₂ (Hz)	N-CH ₂ (Hz)	H-1 (Hz)
68a	C ₆ H ₅	1,25	3,16 (13,9/4,3) 3,26 (13,9/4,2)	3,39 (13,7) 4,18 (13,7)	3,94 (14,9) 5,62 (14,9)	4,39 (4,2)
68d	4-CH ₃ -C ₆ H ₅	1,42	3,12 (13,9/4,3) 3,17 (13,9/4,1)	3,34 (13,8) 4,17 (13,8)	3,93 (14,9) 5,62 (14,9)	4,36 (4,2)
68h	?-naftilo	1,19	3,26 (13,9/4,7) 3,36 (13,9/4,3)	3,52 (13,6) 4,34 (13,6)	3,91 (14,9) 5,61 (14,9)	4,32 (4,6/4,3)
68i	2-F-C ₆ H ₅	1,45	3,18 (14,2/3,3) 3,33 (14,2/4,9)	3,22 (14,3) 4,47 (14,3)	3,98 (14,9) 5,58 (14,9)	4,42 (4,9/3,3)

A fin de estudiar el diferente comportamiento de los diastereoisómeros *cis* **65** y *trans* **66** frente a electrófilos, se trataron los compuestos **65a** y **66c** con exceso de LHMDs y se atrapó posteriormente el anión con agua deuterada. En el caso de **65a** se observó la deuteración en la posición 4 (espectro 33), mientras que en el caso de **66c**, la deuteración tuvo lugar en la posición 1.



Esquema 33.

Estos resultados nos hicieron ampliar este estudio a otros diastereoisómeros. De esta forma se estudiaron primero los isómeros *trans* **66c** y **66d** los cuales se trataron con LHMDS y bromuro de *p*-metilbencilo y *p*-flúorbencilo respectivamente. En ambos casos se obtuvieron los derivados 1,1-dialquilados **69a** y **69b**, respectivamente (Esquema 34). Al hacer el mismo ensayo sobre **65d**, se obtuvo **70** que es el producto de una alquilación *trans* en la posición 4. De estos resultados se concluye que los derivados *cis* se alquilan regioselectivamente en C-4, mientras que los *trans* derivados se alquilan regioselectivamente en C-1. Adicionalmente se ve claramente que, en ambos casos, el acercamiento del electrófilo al correspondiente anión es siempre en *trans* respecto al sustituyente en C-4 o en C-1. La disposición espacial de los sustituyentes se confirmó por estudios NOE de diferencia en los que se observa un efecto NOE claro entre el metilo en C-4 y el anillo aromático inicial (A). En el caso de la alquilación en C-4 se observan efectos NOE tenues por los que su estructura se confirmó por rayos X (Figura 8).

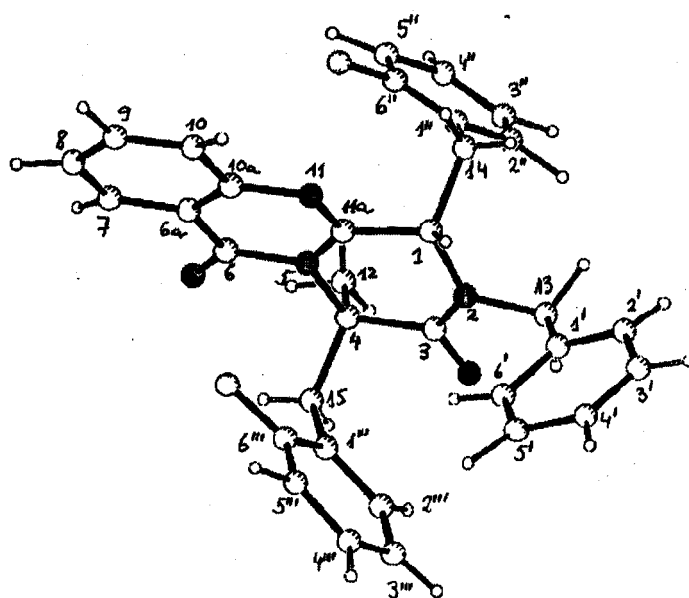
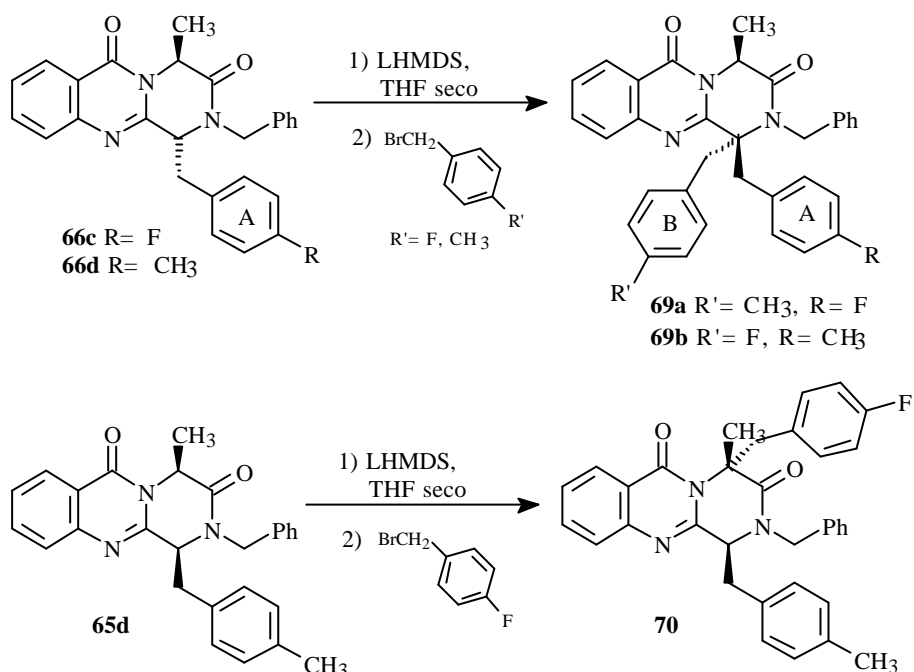


Figura 8. Elucidación estructural por rayos X de **68i**.

Figura 8. Elucidación estructural por rayos X de **68i**.



Esquema 34.

Según los resultados ya comentados, las reacciones de alquilación con haluros de bencilo originan preferentemente los diastereoisómeros *trans*, que posteriormente se equilibrarían en mayor o menor proporción hacia los isómeros *cis*. A su vez, los isómeros *trans* originarían en una segunda alquilación los compuestos 1,1-dialquilados. En efecto, al tratar el compuesto **39** con 2 equivalentes de base, y 2 equivalentes de bromuro de bencilo y DMI como cosolvente, rindió el 1,1-dibencil derivado **67a** (53%), observándose solo la formación de trazas (1,3%) del compuesto **66a**, así como la formación del compuesto 1,1,4-trialquilado **88a** (2,7%).

De todo lo expuesto se puede concluir que la estereoquímica de las reacciones de alquilación de 2-arylmetil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas transcurre de la siguiente manera:

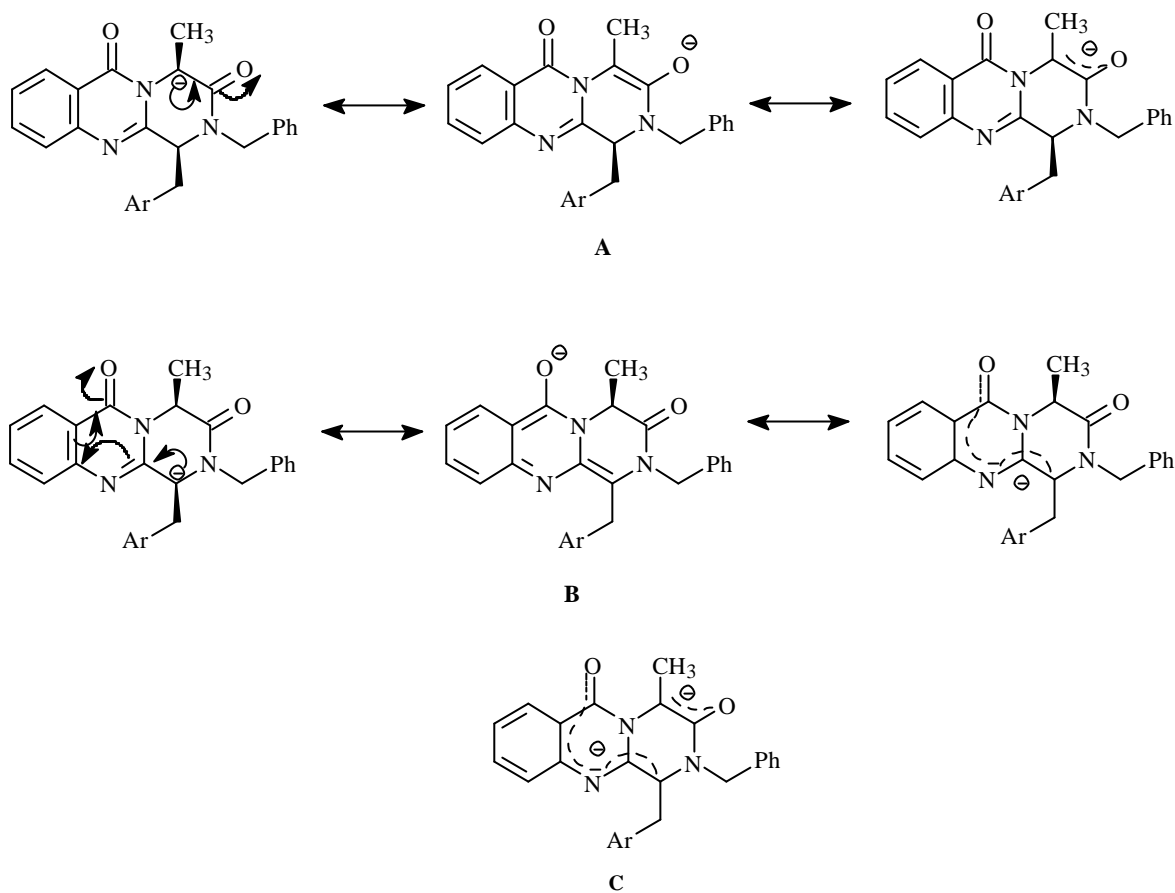
Los diastereoisómeros *trans* se originan por control cinético. Es decir, la cara ? del anión formado en C-1 (análogo a B; Esquema 35) es la menos impedida y, por tanto, la que en condiciones de control cinético es atacada por el agente alquilante. Dichos compuestos se

isomerizan por epimerización a través del anión en C-1 a los diastereoisómeros *cis*, que son termodinámicamente más estables, si se permite dicha transformación aumentando el tiempo de reacción.

Esta conclusión se demostró al poner en contacto **66c** con un exceso de LHMDs durante 15 minutos de -78°C a temperatura ambiente atrapando posteriormente el anión con agua y constatándose la epimerización del centro estereogénico C-1, que originó mayoritariamente **65c** (*cis*) (proporción 9/1). En las mismas condiciones los diastereoisómeros *cis* no se epimerizaron a los isómeros *trans*.

Destaca de este estudio el hecho de que cuando se utilizó yoduro de metilo y agua deuterada como electrófilos sólo se produjeron los diastereoisómeros *cis* (ee > 95%). En el caso del yoduro de metilo, podría interpretarse que, dada la menor reactividad del yoduro de metilo frente a bromuro de alilo o bromuros de aril metilo, la alquilación es más lenta y permite que se establezcan equilibrios ácido-base que transforman el producto *trans* en *cis* en su totalidad. En el caso de D₂O es más difícil de justificar el resultado estereoquímico, pero aparentemente sería la consecuencia de la equilibración del isómero *trans*.

Una vez formados los dos diastereoisómeros *trans* y *cis*, cada uno de ellos se comportan de diferente manera frente a un nuevo electrófilo en medio básico, observándose en los *trans* derivados que la alquilación ocurre en C-1 *trans* y en los *cis* derivados que la alquilación tiene lugar en C-4 a través del anión A (Esquema 35) y que ambas transcurren con una aproximación *anti* respecto al sustituyente del centro estereogénico (C-4 ó C-1).



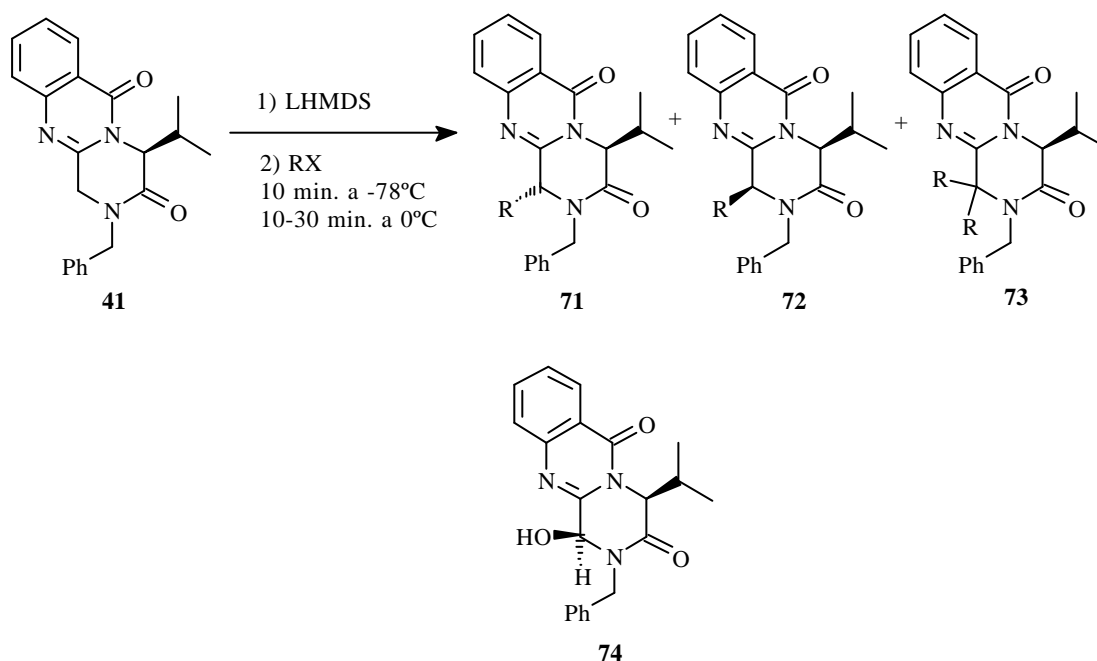
Esquema 35.

Tras estos resultados estudiamos la influencia en la diastereoselectividad de un sustituyente más voluminoso en posición C-4 por lo que se preparó el 4-isopropil derivado.

2.5.1.b Reactividad de (4*S*)-2-bencil-4-isopropil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina - 3,6-diona (**41**) frente a derivados halogenados.

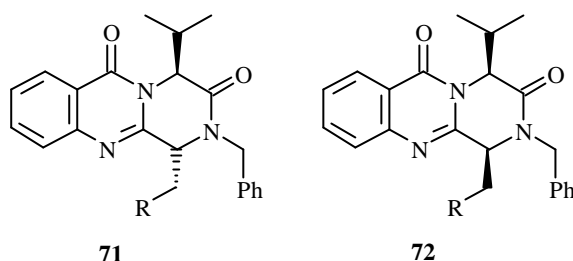
Las reacciones de alquilación en el 4-isopropil derivado **41**⁴⁶ se realizaron en condiciones análogas a las descritas para **39**, es decir se emplearon 1,2 equivalentes de LHMDs, se dejó la reacción durante 10 minutos a -78°C , se adicionó a continuación el derivado halogenado y se continuó la agitación durante 10 minutos a -78°C y se completó agitando de 10 a 30 minutos a 0°C .

En todos los casos se observó un aumento del exceso diastereoisomérico a favor de los isómeros *trans* comparando con los resultados de alquilación de **39**, cuando pudieron aislarse trazas de productos de dialquilación, únicamente se observaron los productos 1,1-dialquilados **73** en una proporción que variaba entre el 2 y el 7%. En ningún caso se observaron productos 1,4-dialquilados (como ocurrió en el 1-metil derivado **39**). El empleo de tiempos mayores de reacción, dió lugar en algunos casos a trazas de los *cis* 1-hidroxiderivados **74**, que se originan por oxidación en C-1 (Esquema 36).



Esquema 36.

La mayor inducción asimétrica ejercida por la interacción estérica del sustituyente isopropilo aumentó también notablemente el exceso diastereoisomérico a favor de los isómeros *trans* **71** al alquilar con haluros de bencilo, como se refleja en la Tabla 7



71, 72	R	t ₂ min.	71 (%)	72 (%)	e.d.(%) <i>trans/cis</i>
a	H	35	60	27	38*
b	CH=CH ₂	40	38	15	43
c	C ₆ H ₅	25	50	5	82
e	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	25	66	8	78
d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	18	53	6	80
f	3-Cl-C ₆ H ₄	25	55	12	64
g	2-naftilo	10	40	9	63
h	4-F-C ₆ H ₄	10	50	16	76

t₂ representa el tiempo de contacto del anión con el electrófilo a 0°C,

*en el caso del yoduro de metilo se trata de e.d. *cis/trans*.

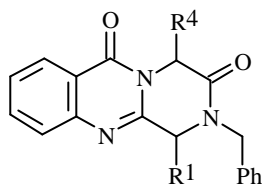
Tabla 7.

Es de destacar el resultado obtenido en la reacción del yoduro de metilo que, a diferencia de lo ocurrido con el compuesto **39** en el que solo se obtiene el isómero *cis*, dió lugar a cantidades importantes del diastereoisómero *trans*.

Además de ejercerse una mayor inducción asimétrica por parte del sustituyente isopropilo en C-4, la equilibración de los derivados *trans* a los derivados *cis* (control termodinámico) debe estar también menos favorecida en los derivados **71** que en los **66**. Es decir, los *cis* 1-alquil-4-isopropil (**72**) derivados han de estar energéticamente menos favorecidos que los *cis* 1-alquil-4-metil derivados (**65**).

Para corroborar y racionalizar los resultados experimentales se llevó a cabo un estudio de dinámica molecular a alta temperatura, comparando los derivados de los compuestos **39** y **41**. Usando el programa Hyperchem 3, se exploraron las conformaciones de mínima energía, que se

minimizaron usando cálculos MM (mecánica molecular) y el algoritmo Fletcher-Reeves (RMS gradiente 0,01 Kcal/Å mol), obteniéndose los resultados reflejados en la Tabla 8.



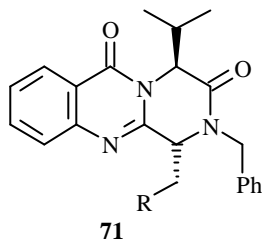
R ¹	R ⁴	<i>trans</i> (kcal/Å mol)	<i>cis</i> (kcal/Å mol)
Me	Me	2,27	0,80
Me	<i>i</i> -Pr	2,23	1,13
Bn	Me	3,12	0,92
Bn	<i>i</i> -Pr	3,26	1,76

Tabla 8.

Puede observarse que los isómeros *trans* son menos estables que los isómeros *cis* en todos los casos, y que las diferencias energéticas calculadas son mayores entre los *cis*-derivados portadores de metilo ó isopropilo en C-4, que en los *trans*-derivados. De acuerdo con la conformación más planar del anillo de piperazina, el cambio del metilo en C-4 por un isopropilo no afecta al mínimo de energía en los isómeros *trans*, pero en los isómeros *cis* la conformación bote presenta una mayor interacción estérica 1,4 en los derivados de isopropilo, lo que podría explicar la mayor diastereoselectividad en la alquilación inducida asimétricamente en C-1.

Al igual de lo que sucedía con los 1-alquil derivados de **39**, en los 1-alquil derivados de **41** se observa en el protón H-4 una diferencia de desplazamiento para los dos isómeros *trans* **71** y *cis* **72** formados, resonando éste hacia 5,4 ppm en los isómeros *cis* y hacia 4,5 ppm en los isómeros *trans* (Tablas 9 y 10).

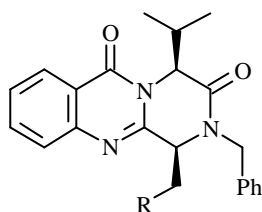
Tabla 9. Datos de ^1H -RMN de los compuestos **71** en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz).



	R	CH ₃ ppm (Hz)	CH ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
71a	H	1,02 (6,8) 1,21 (6,8) 1,74 (6,8)	2,26	-	4,31 (15,7) 5,39 (15,7)	4,77 (6,8)	5,43 (8,9)
71b	CH=CH ₂	0,87 (6,9) 1,14 (6,9)	2,30	3,00 3,13	4,09 (15,1) 5,64 (15,1)	4,65 (4,3/3,3)	5,31 (5,1)
71c	C ₆ H ₅	0,67 (7,0) 1,12 (7,0)	2,13	3,28 (14,1/3,5) 3,52 (14,1/3,9)	4,13 (14,7) 5,75 (14,7)	4,86 (3,9/3,5)	4,38 (3,3)
71d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	0,66 (6,9) 1,13 (6,9) 2,22	2,17	3,24 (14,1/3,3) 3,49 (14,1/4,0)	4,12 (14,7) 5,75 (14,7)	4,83 (4,0/3,3)	4,40 (3,2)
71e	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,80 (6,9) 1,09 (6,7)	2,19	3,56 (14,5/3,6) 3,66 (14,5/4,9)	4,16 (15,1) 5,72 (15,1)	4,95 (4,9/3,6)	4,80 (4,9)
71f	3-Cl-C ₆ H ₄	0,74 (7,0) 1,14 (7,0)	2,20	3,32 (14,2/3,6) 3,52 (14,2/4,2)	4,14 (14,9) 5,73 (14,9)	4,88 (4,2/3,6)	4,64 (4,0)
71g	2-naftilo	0,72 (6,9) 1,08 (6,9)	2,15	3,51 (14,2/3,5) 3,71 (14,2/3,8)	4,25 (14,9) 5,77 (14,8)	4,98 (3,8/3,5)	4,42 (3,8)
71h	4-F-C ₆ H ₄	0,68 (6,9) 1,14 (6,9)	2,14	3,30 (14,2/3,5) 3,51 (14,2/4,0)	4,11 (14,8) 5,75 (14,8)	4,84 (3,7)	4,50 (3,5)

Estos datos sugieren que el anillo de piperazina adopta la conformación de “bote” en los isómeros *cis*, mientras que este anillo adopta una conformación más planar en los isómeros *trans*. En los casos de los 1-metil y 1-alil derivados, ambos isómeros presentan los mismos desplazamientos químicos para el protón H-4 ($\delta \sim 5,4$ ppm), lo que es indicativo de una conformación de bote para ambas estructuras. Para diferenciar ambos diastereoisómeros, en

Tabla 10. Datos de ^1H -RMN de los compuestos **72** en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz).



72

72	R	CH ₃ ppm (Hz)	CH ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
72a	H	0,99 (6,8) 1,27 (6,8) 1,68 (7,2)	2,16	-	4,22 (14,8) 5,22 (14,8)	4,56 (7,2)	5,31 (8,8)
72b	CH=CH ₂	0,98 (6,9) 1,37 (6,6)	2,20	2,77	4,20 (14,9) 5,35 (14,9)	4,52 (7,2)	5,31 (9,2)
72c	C ₆ H ₅	0,97 (6,7) 1,38 (6,7)	2,12	3,21 (13,7/9,2) 3,48 (13,7/5,0)	3,16 (14,9) 5,26 (14,9)	4,69 (9,2/5,0)	5,34 (9,6)
72d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	0,96 (6,8) 1,38 (6,8) 2,37	2,11	3,18 (13,8/9,3) 3,45 (13,8/4,9)	3,14 (14,7) 5,25 (14,9)	4,66 (9,3/4,9)	5,38 (9,6)
72e	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1,08 (6,9) 1,33 (6,8)	2,18	3,29 (13,8/7,0) 3,46 (13,8/6,7)	3,76 (14,9) 5,16 (14,9)	4,70 (7,0/6,7)	5,36 (9,4)
72f	3-Cl-C ₆ H ₄	0,97 (6,8) 1,37 (6,6)	2,08	3,18 (13,9/8,5) 3,43 (13,8/5,3)	3,40 (14,9) 5,35 (14,9)	4,68 (8,5/5,3)	5,50 (9,5)
72g	2-naftilo	0,98 (6,8) 1,39 (6,6)	2,21	3,39 (13,8/9,2) 3,66 (13,8/4,8)	3,21 (14,9) 5,21 (14,9)	4,83 (9,2/4,8)	5,36 (9,6)
72h	4-F-C ₆ H ₄	0,98 (6,7) 1,38 (6,7)	2,11	3,20 (14,0/8,5) 3,35 (14,0/3,5)	3,?? (14,9) 5,25 (14,9)	4,65 (8,5/5,5)	5,34 (9,5)

los 1-metil y 1-alil derivados fueron imprescindibles los experimentos NOE de diferencia,^{46,48} que también se realizaron para algunos bencil derivados con el fin de corroborar la veracidad de los datos anteriormente expuestos (Figura 9).

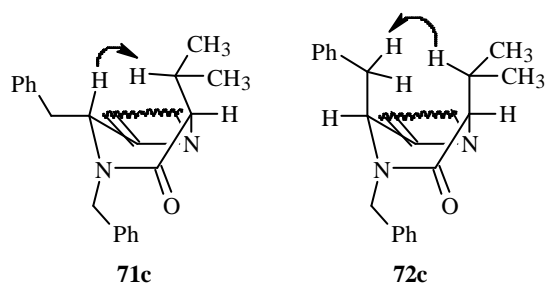
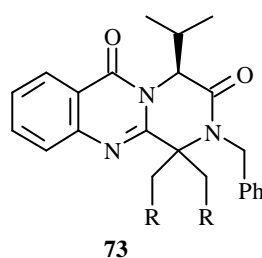


Figura 9.

Análogamente a como sucedió con **39**, se logró la dialquilación en posición 1 de **41** empleando 2 equivalentes de base, 2 equivalentes de derivado halogenado y DMI, obteniéndose

mayoritariamente el 1,1-dibencil derivado **73c** (53%) al lado de un 13% de *cis* 1-bencil derivado, **72c**, pero no tuvo lugar la alquilación en C-4. En la tabla 11 se recogen los datos de ^1H -RMN más significativos de los derivados 1,1-dialquilados, observándose, al igual que en el caso de los compuestos **67**, un fuerte efecto de anisotropía magnética ejercido por uno de los anillos aromáticos de uno de los sustituyentes bencilo en C-1 que se pliega sobre el anillo de piperazina de la molécula, sobre uno de los metilos del sustituyente isopropilo.

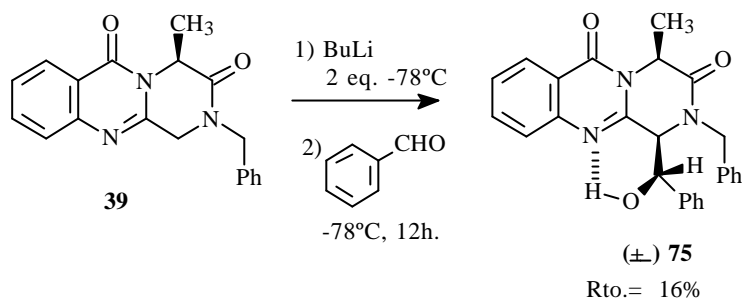


	R	CH ₃ ppm (Hz)	CH ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
73b	CH=CH ₂	0,95 (6,9) 1,09 (6,9)	2,22	2,85 3,24 (14,5/8,0)	4,50 (15,1) 5,16 (15,1)	5,18 (5,0)
73c	C ₆ H ₅	0,39 (6,9) 0,72 (6,9)	1,44	3,50 (14,3) 3,56 (13,9) 3,67 (13,9) 4,18 (14,3)	4,72 (14,9) 5,53 (14,9)	4,39 (5,4)

Tabla 11.

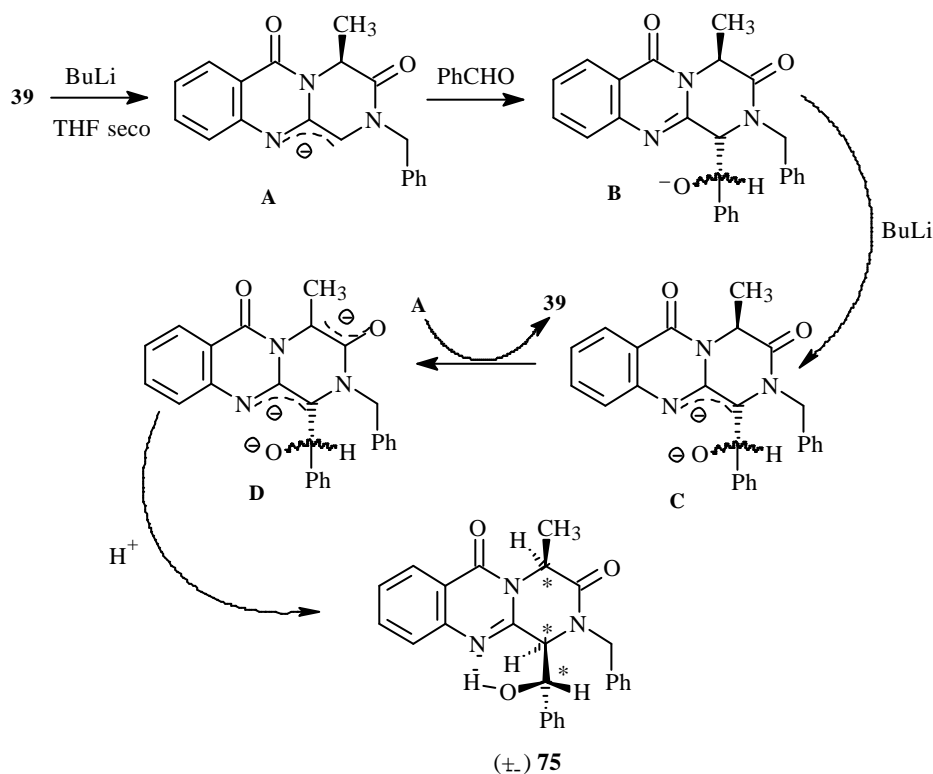
2.5.2. Reactividad de (4S)-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (39) frente al benzaldehído.

La reacción de **39** con benzaldehído⁵⁵ en presencia de 2,2 equivalentes de BuLi a -78°C durante una noche, permitió aislar **75** con un rendimiento bajo (16%), en forma racémica y configuración *cis*, (Esquema 37).



Esquema 37.

Evidentemente, cuanto menor es la velocidad de alquilación, el establecimiento del equilibrio por reacciones ácido-base es más probable y, por tanto, se produce el predominio de



Esquema 38.

los productos *cis*. Su formación debe implicar la presencia del intermedio **D** (Esquema 38). Es de destacar que si la reacción de **39** con benzaldehído se practica con un equivalente de base, no se observa reacción.

En esta reacción se crean dos nuevos centros estereogénicos, pero se observó sólo uno de los dos diastereoisómeros *cis* posibles por lo que se trató de determinar cuál de los dos posibles isómeros se había formado, el (1*R**, 4*R**, 1'*S**) o el (1*R**, 4*R**, 1'*R**).

Para la estructura **75** se podría suponer un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el nitrógeno básico N-11, de forma análoga a la descrita para las piperazinadionas portadoras de un radical β -hidroxialquilo en posición 3.¹⁰ En nuestro caso este enlace de hidrógeno se sustentó en el hecho de que el desplazamiento del protón hidroxílico a $\delta = 5$ ppm no variaba a diferentes concentraciones,⁹ y podría formarse con ambos isómeros (Figura 10).

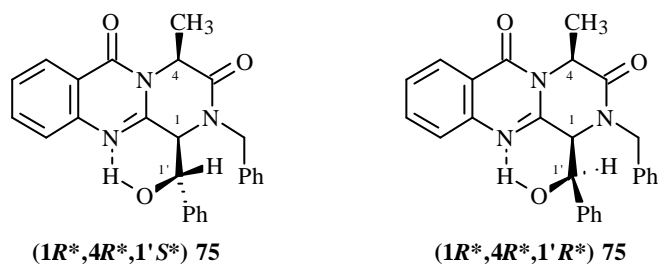


Figura 10.

Estamos, por tanto, ante un sistema cíclico rígido hexagonal al que se atribuye una configuración 1'*S** de acuerdo a los espectros NOE de diferencia, donde destaca el efecto NOE observado entre el metilo en C-4 y el protón H-1' (Figura 11).

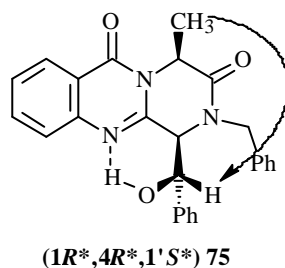
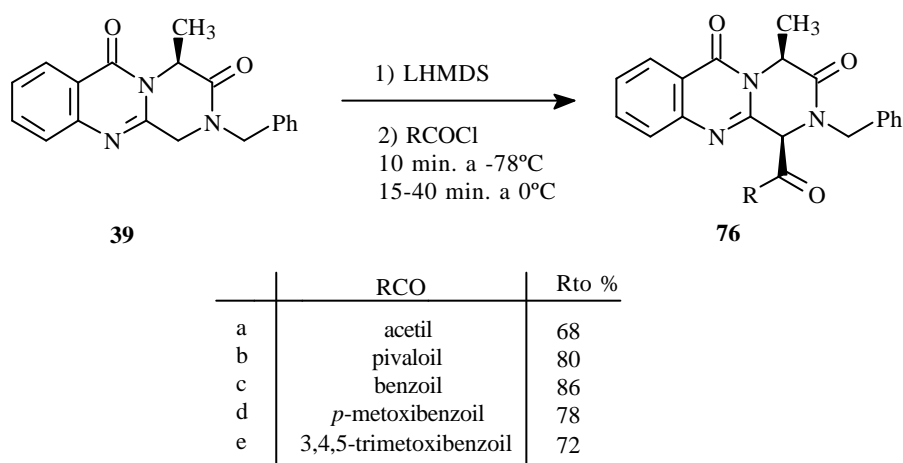


Figura 11.

Una configuración 1'*R**, en este caso, no sería compatible con el efecto NOE del H-1' con el metilo C-4.

2.5.3. Reactividad de (4S)-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (39) frente a cloruros de ácido.

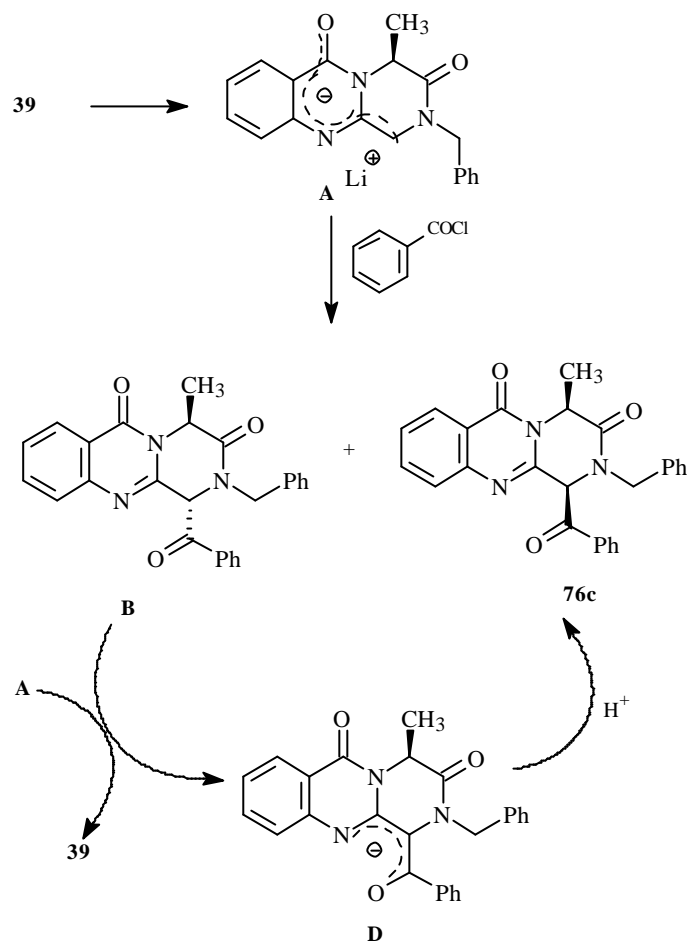
La reacción de acilación en compuestos relacionados al sistema tricíclico en estudio,⁵⁵ tales como éteres de bis-lactimas derivados de dipéptidos cíclicos o 1,4-bis[(S)-1-fenetil]piperazina-2,5-dionas, se produce diastereoselectivamente a favor de los isómeros *trans* o *cis* respectivamente. Cuando **39** se trató con LHMDs a -78°C seguido de adición de un cloruro de ácido, se obtuvieron con buenos rendimientos los *cis*-1-acil derivados que mostraron un e.e. y un e.d. >95%. El ataque electrófilo del cloruro de benzoilo al anión de **39**, generado a -78°C con LHMDs, fue prácticamente instantáneo, pero los mejores resultados (Rto.= 86%) se obtuvieron cuando se dejó agitando la reacción a 0°C durante unos 40 minutos (Esquema 39).



Esquema 39.

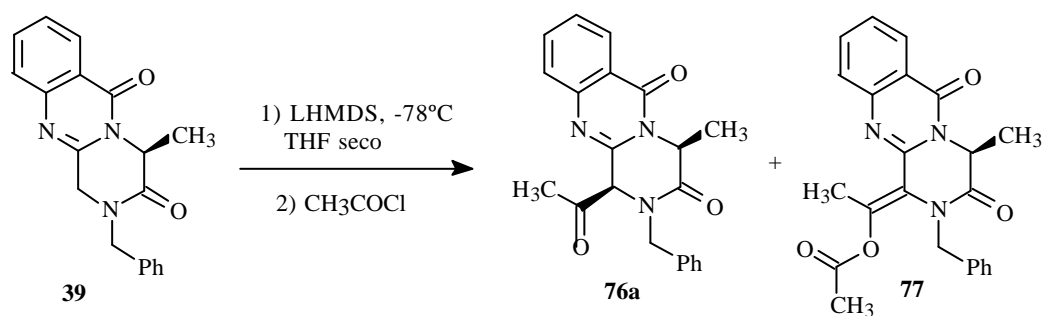
La configuración *cis* de los productos **76** se determinó tras la irradiación del metilo en C-4 en los acetil y benzoil derivados en base a la ausencia de efectos NOE sobre el protón H-1. Este efecto se observa normalmente en los *trans*-1,4-dialquil derivados.

Teniendo en cuenta la inducción asimétrica 1,4 antes mencionada a favor del ataque *anti*, la diastereoselectividad de la acilación se puede explicar por la formación inicial de los productos cinéticos *trans*, seguida de la equilibración termodinámica a los isómeros *cis* más estables facilitada por la acidez del protón H-1 vía anión D (Esquema 40). Los ensayos adicionales que se realizaron con el compuesto (4S)-4-metil-2-*p*-metoxibencil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona^{45,55} proporcionaron la evidencia de que inicialmente se forma el isómero *trans*. El aislamiento de este isómero permitió observar su conversión al isómero *cis* al mantener el compuesto disuelto en cloroformo a 0°C entre 1 y 2 días.⁴⁵



Esquema 40.

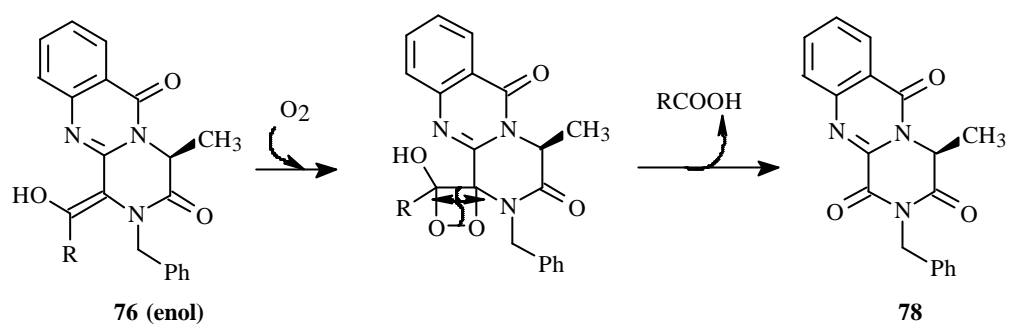
En el caso de la síntesis de **76a**, cuando se empleó cloruro de acetilo contaminado con trazas de HCl, se aisló conjuntamente con **76a** el acetil derivado de la forma enólica **77**.



Esquema 41.

El más estable de todos los acilderivados preparados fue el pivaloilderivado **76b** (Esquema 39) que se obtuvo en forma cristalina. El resto de los acilderivados se descomponen al conservarse a 0°C durante 1-2 semanas, dando principalmente el producto de partida **39** (retroreacción) y el 1-

oxoderivado **78**. Probablemente, la oxidación a **78** ocurre a través del tautómero enólico (Esquema 42).⁵⁵

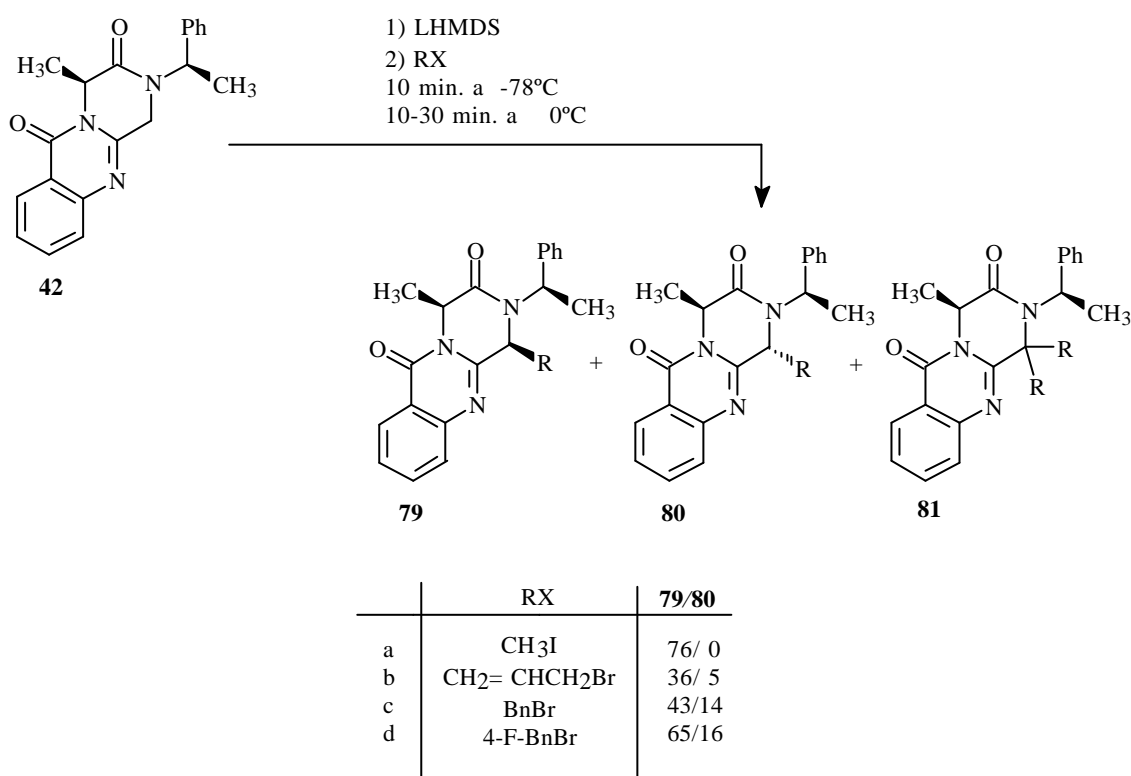


Esquema 42.

2.6. Comportamiento de (1'*R*,4*S*) y de (1'*S*,4*S*)-2-1'-feniletíl-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**42** y **43**) frente a reacciones de alquilación.

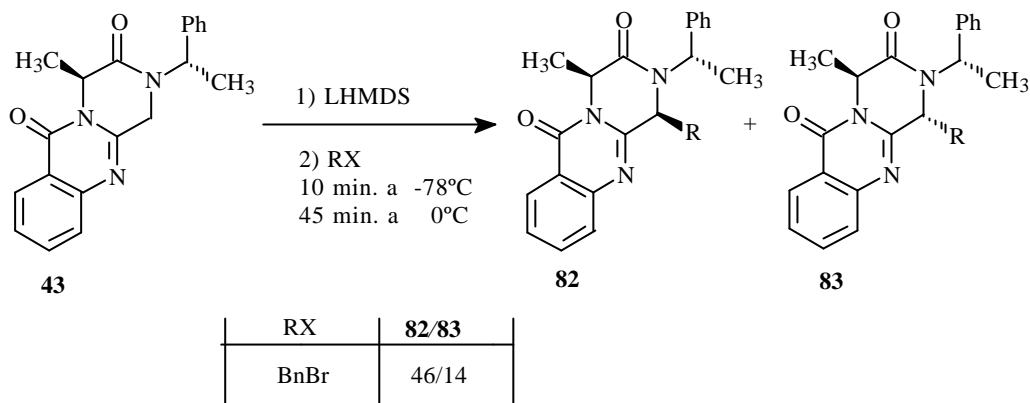
Los antecedentes bibliográficos acerca de la alquilación de algunas piperazinadionas⁵⁶ demuestran que la presencia de un centro estereogénico en un sustituyente sobre el nitrógeno en estas moléculas induce alquilaciones diastereoselectivas. Por otra parte, la presencia de un sustituyente bencilo puede favorecer o impedir la diastereoselección.⁵⁷⁻⁶⁰

En los dos sistemas heterocíclicos hasta ahora estudiados (**39** y **41**) la presencia del bencilo en posición *N*-2 actúa desfavoreciendo la diastereoselectividad *trans* en la posición C-1 de estas moléculas. Hemos considerado por ello interesante estudiar la influencia que pudiese tener en la alquilación sobre la posición 1, la presencia de un segundo centro estereogénico en un sustituyente en posición *N*-2, eligiendo el sustituyente 1-feniletilo.



Esquema 43.

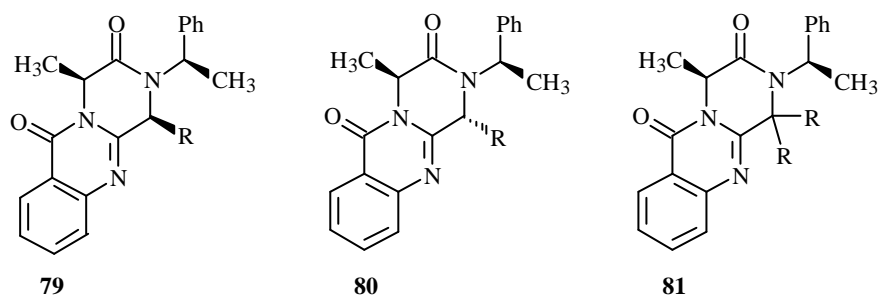
Hay que considerar en este caso que, además de introducirse un nuevo centro estereogénico (compuestos **42** y **43**), se aumenta considerablemente el impedimento estérico respecto al sustituyente bencilo.



Esquema 44.

Empleando las mismas condiciones descritas para **39** y **41**, se realizaron reacciones de alquilación con los derivados halogenados más representativos en ambos diastereoisómeros como se refleja en los Esquemas 43 y 44 y en la Tabla 12.

De los resultados obtenidos se puede deducir que en ambos casos se favorece la formación del diastereoisómero *cis* (compuestos **79** y **82**), de forma que el mayor volumen en *N*-2 se opone a la inducción asimétrica producida originalmente por el sustituyente en la posición C-4.



79-81	R	t ₁ min.	t ₂ min.	79 (%)	80 (%)	e.d.(%) <i>cis</i> / <i>trans</i>	81 (%)
a	Me	10	10	76	-	100	23
b	CH ₂ CH=CH ₂	10	23	36	5	75	-
c	Bn	10	25	43	14	51	-
d	4-F-Bn	10	30	72	9	77	-

t₁= tiempo de contacto con el electrófilo a -78°C, t₂= tiempo de contacto con el electrófilo a 0°C.

Tabla 12.

El exceso diastereoisomérico en ambos casos es muy similar, para los bencil derivados **79c** y **80c** fue del 51% frente a 53% en los bencilderivados **82** y **83**. Esto indica que la diastereoselección está gobernada por el volumen del sustituyente en posición *N*-2 en estas moléculas y no por la presencia de un estereocentro con libertad de giro restringida.

Como en los casos anteriores, la configuración relativa de estas moléculas se determinó por experimentos NOE, reflejándose los datos espectroscópicos más interesantes en las Tablas 13 y 14 y en la Figura 12.

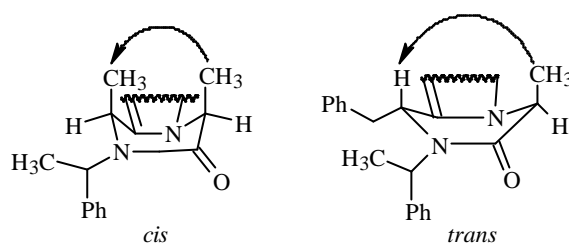
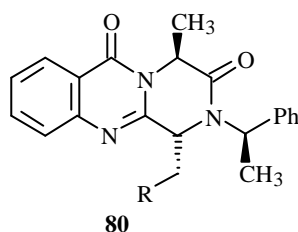


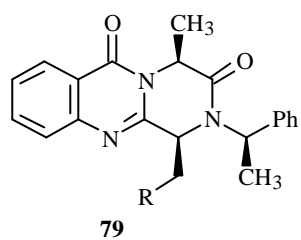
Figura 12.

Tabla 13. Datos ^1H -RMN de los compuestos **80** en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz).



	R	C ₄ -CH ₃ ppm (Hz)	C _{1'} -CH ₃ ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ppm (Hz)	H-1' ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
80b	CH=CH ₂	1,73 (6,6)	1,80 (7,2)	2,64 (7,9/3,1) 2,76 (14,3/6,0)	5,76 (7,2)	4,46 (4,9/3,1)	5,11 (6,6)
80c	C ₆ H ₅	1,51 (6,6)	1,97 (7,2)	3,16 (13,6/3,6) 3,31 (13,6/3,8)	5,90 (7,2)	4,71 (3,7)	3,67 (6,6)
80d	4-F-C ₆ H ₄	1,54(6,6)	1,95 (7,2)	3,15 (13,8/3,6) 3,27 (13,8/4,0)	5,87 (7,2)	4,69 (3,8)	3,86 (6,6)

Tabla 14. Datos ^1H -RMN de los compuestos **79** en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz).



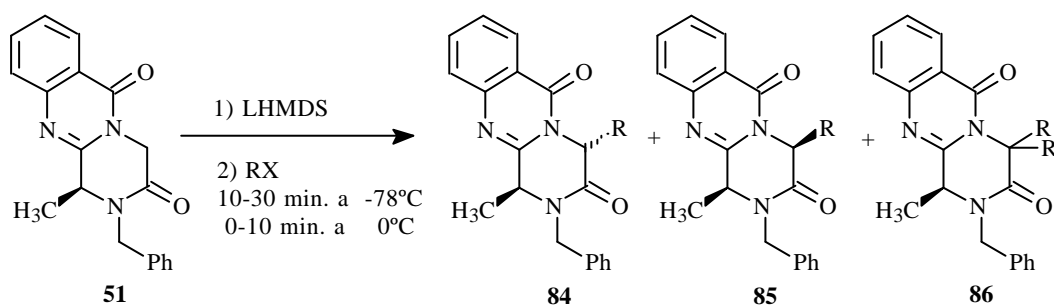
	R	C ₄ -CH ₃ ppm (Hz)	C _{1'} -CH ₃ ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ppm (Hz)	H-1' ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
79a	H	0,92 (7,0)	1,55 (7,2)	1,69 (7,1)	6,05 (7,1)	5,34 (7,2)	4,61 (7,0)
79b	CH=CH ₂	1,59 (7,1)	1,77 (7,1)	1,72 2,19	6,04 (7,1)	4,48	5,34 (7,0)
79c	C ₆ H ₅	1,62 (7,2)	1,64 (7,0)	2,40 (13,5/4,5) 2,68 (13,5/9,4)	6,02 (7,0)	4,65 (9,4/4,5)	5,32 (7,2)
79d	4-F-C ₆ H ₄	1,61 (7,1)	1,71 (7,2)	2,30 (13,7/4,2) 2,65 (13,8/9,9)	6,08 (7,1)	4,57 (9,9/4,2)	5,40 (7,2)

2.7. Reactividad de (1*S*)-2-bencil-1-metil (51) y (1*S*)-2-bencil-1-isopropil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (53) frente a derivados halogenados.

Para complementar los estudios de sustitución electrófila en 2-bencil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas sustituidas en posición C-4, se estudió la regioselectividad del sistema portador de un sustituyente en C-1, esperando obtener una mayor diastereoselectividad, dado que la influencia del bencilo en posición 2 sería menor sobre el C-4 que sobre C-1.

Para ello se emplearon los compuestos **51** y **53**, que se ensayaron frente a los derivados halogenados más significativos.⁷³ El 1-isopropil derivado (**53**) presentó una pureza enantiomérica superior al 98% (análisis por HPLC), en cambio, el 1-metil derivado (**51**) solo presentó una pureza enantiomérica del 80% por los motivos explicados en el apartado 2.4.2.

Se realizaron los primeros ensayos con el 1-metil derivado **51**, siguiendo las condiciones descritas para el 4-metil derivado **39**. Al emplear 1,3 eq. de LHMDs y 1,3 eq. de derivado halogenado dejando primero la reacción durante 10' a -78°C y luego durante un tiempo variable a 0°C, se obtuvieron los resultados que se reflejan en la Tabla 15.



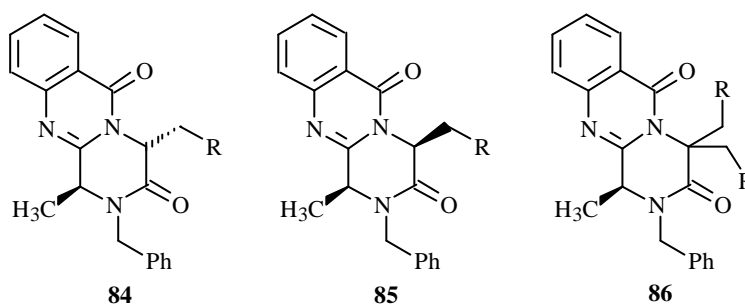
84-86	R	t ₁ min.	t ₂ min.	84 (%)	85 (%)	e.d.(%) <i>trans</i> / <i>cis</i>	86 (%)
a	Me	10	6	18	46	43*	-
b	CH ₂ CH=CH ₂	10	10	48	5	80	-
c	Bn	10	10	35	17,4	34	30,5
d	4-MeBn	10	40	53	5,3	81	7,4

t₁= tiempo de contacto con el electrófilo a -78°C, t₂= tiempo de contacto con el electrófilo a 0°C.* e.d. *cis/trans*

Tabla 15.

Como se puede observar, en el caso de la alquilación con yoduro de metilo, a diferencia de lo que sucedía con el 4-metil derivado **39**, no se obtuvo exclusivamente el isómero *cis* **85a**, aunque fue el producto mayoritario, sino que se obtuvo también el isómero *trans* **84a** en cantidad considerable (proporción 5:2). En los demás casos se obtuvo el diastereoisómero *trans* como producto mayoritario, observándose un e.d. alrededor del 80%, superior al encontrado en los derivados de **39**. En el caso del bromuro de bencilo, se formó el derivado 4,4-dialquilado en gran cantidad (30,5%). No se observó la formación del compuesto 1,4-dialquilado en ningún caso.

A fin de evitar al máximo la dialquilación y optimizar el exceso diastereoisomérico a favor del isómero *trans* **84** se realizó, en los casos que fue posible, toda la reacción a -78°C como se refleja en la Tabla 18, obteniéndose en casi todos los casos el isómero *trans* **84** con un e.d. superior al 80%.



84-86	R	t ₁ min.	t ₂ min.	84 (%)	85 (%)	e.d.(%) <i>trans</i> / <i>cis</i>	86 (%)
a	H	28	-	25	74	49 ^a	-
b	CH=CH ₂	10	10	48	5	81	-
c	C ₆ H ₅	20	-	72	2,4	93,5	-
f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	12	1	62	9,6	73	9,2
e	4-F-C ₆ H ₄	23	-	24	3	78	-
d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	25	-	88	7	84	-

^ae.d. *cis/trans*; t₁ tiempo a -78°C con RX, t₂ tiempo a 0°C con RX.

Tabla 16.

La configuración relativa de los isómeros **84** y **85** se determinó por experimentos NOE de diferencia. En las tablas 17 y 18 se recogen los desplazamientos químicos más significativos de los espectros ¹H-RMN de ambos.

En los isómeros *cis* **85c** (bencil) y **85d** (4-metilbencil) se observó un desplazamiento del metilo C-1 hacia 0,80 ppm. Estos datos son indicativos de un claro efecto de apantallamiento del anillo aromático sobre el metilo, lo que apunta a una disposición “plegada” del sustituyente

bencilo o del 4-metilbencilo sobre el anillo de piperazina, que tendría una conformación de “bote” como se observa en la Figura 13. Análogamente, en los isómeros **84c-f** se observó un efecto de apantallamiento por parte del anillo aromático sobre el protón H1 que adopta una disposición axial.

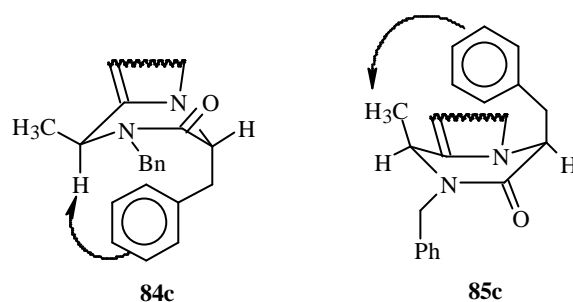
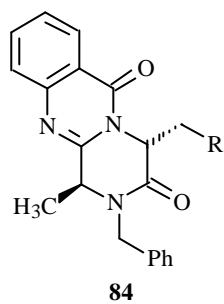


Figura 13. Efectos NOE en los isómeros **84c** (*trans*) y **85c** (*cis*).

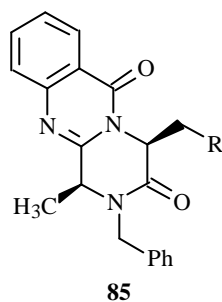
Tanto en los isómeros *trans* **84** como en los *cis* **85** se observó en todos los casos por experimentos NOE de diferencia, una disposición axial para el sustituyente en posición 4 del sistema de piperazina, el cual adopta una conformación de bote en ambos isómeros. Los datos reflejados en las Tablas 17 y 18 corroboran también esta conformación ya que, por ejemplo, el protón H4 tiene un desplazamiento a campo bajo (hacia 5,5 ppm) en ambos isómeros y este desplazamiento característico de una disposición ecuatorial de este hidrógeno.

Tabla 17. Datos de ^1H -RMN de los compuestos **84** en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz).



	R	CH ₃ ppm (Hz)	C ₄ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
84a	H	1,69 (7,1) 1,79 (6,8)	-	4,30 (15,7) 5,45 (15,7)	4,67 (6,7)	5,60 (7,1)
84b	CH=CH ₂	1,77 (6,7)	2,88 (14,1/7,4/6,0) 2,90 (14,1/7,4/6,0)	4,25 (15,5) 5,47 (15,5)	4,68 (6,7)	5,60 (6,0)
84c	C ₆ H ₅	1,52 (6,7)	3,47 (14/5) 3,53 (14/6,6)	4,50 (15,4) 4,84 (15,4)	3,35 (6,7)	5,73 (6,6/5,0)
84d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,52 (6,7) 2,23	3,42 (14,2/6,6) 3,48 (14,2/5,0)	4,51 (15,4) 4,85 (15,4)	3,41 (6,7)	5,71 (6,6/5,0)
84e	4-F-C ₆ H ₄	1,58 (6,7)	3,42 (14,2/4,4) 3,51 (14,2/4,4)	4,41 (15,3) 4,98 (15,3)	3,57 (6,7)	5,70 (5,6/4,4)
84f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1,67 (6,7)	3,48 (13,8/4,3) 3,57 (13,8/4,3)	4,27 (15,2) 5,24 (15,2)	3,92 (6,7)	5,69 (5,9/4,3)

Tabla 18. Datos de ¹H-RMN de los compuestos **85** en CDCl₃ (δ en ppm, J en Hz).



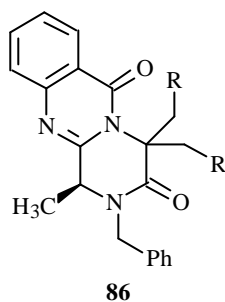
	R	CH ₃ ppm (Hz)	CH ₂ -4 ppm (Hz)	CH ₂ -N ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
85a	H	1,63 (7,0) 1,73 (7,0)	-	4,13 (15,0) 5,30 (15,0)	4,53 (7,0)	5,39 (7,0)
85b	CH=CH ₂	1,69 (7,1)	2,84 (7,0)	4,19 (14,9) 5,30 (14,9)	4,57 (7,1)	5,47 (7,0)
85c	C ₆ H ₅	0,75 (7,0)	3,52 (14,1/4,8) 3,59 (14,1/5,2)	3,93 (14,8) 5,15 (14,8)	4,37 (7,0)	5,59 (5,0)
85d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	0,80 (7,0) 2,25	3,49 (14,3/4,8) 3,56 (14,3/4,8)	3,90 (14,7) 5,45 (14,7)	4,35 (7,0)	5,58 (5,0)
85f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1,26 (7,0)	3,45 (13,6/7,5) 3,55 (13,6/4,2)	4,07 (14,7) 5,31 (14,7)	4,53 (7,0)	5,56 (7,5/4,2)

Al igual que en el caso del 4-metil derivado de **39**, también se realizaron ensayos de dialquilación para el 1-metil derivado **51** empleando distintas condiciones experimentales.

Al tratar **51** con 2 equivalentes de base y 2 equivalentes de bromuro de *p*-metilbencilo 3 minutos a -78°C y luego 18 minutos a 0°C se obtuvo exclusivamente el compuesto 4,4-dialquilado **86d** con rendimientos cuantitativos. Si se mantiene la temperatura de la reacción solo a -78°C durante una hora se obtiene alrededor de un 68% de compuesto **86d** conjuntamente con un 10% de isómero *cis* **85d** y un 5,6% de isómero *trans* **84d**. Esto deja claro que a tiempos largos de reacción se favorece la equilibración del isómero *trans* **84d** hacia el *cis* **85d**.

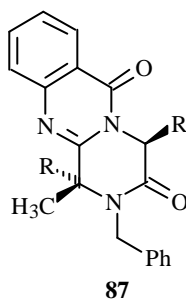
Como nuestra experiencia para el 4-metil derivado de **39** indicaba que el empleo de DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona) como cosolvente favorecía la alquilación en posición 1, se realizaron ensayos en **51** observándose en este caso variaciones en la regioselectividad de la reacción. Así al tratar **51** con 2 eq. de bromuro de *p*-metilbencilo y 2 eq. de base en presencia de DMI durante 1h y 40 min a -78°C se observó, además de la formación de **86d**, **84d** y **85d**, la formación de un 12% del derivado **87**. Esto corrobora una vez más que el DMI favorece la alquilación en posición 1 en estos sistemas tricíclicos en mayor o menor proporción.

t_1 tiempo de contacto con el electrófilo a -78°C , t_2 tiempo de contacto con el electrófilo a 0°C .



	R	CH ₃ ppm (Hz)	C ₄ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)
86b	CH=CH ₂	1,62 (6,8)	3,09 (13,8/7,0) 3,77 (13,8/8,0) 3,86 (13,8/8,0)	4,03 (14,8) 5,53 (14,8)	4,48 (6,8)
86c	C ₆ H ₅	0,26 (6,8)	3,72 (13,4) 3,74 (13,6) 4,43 (13,6) 4,73 (13,4)	3,70 (14,9) 5,45 (14,9)	3,85 (6,8)
86d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	0,28 (6,8) 2,17 2,19	3,65 (13,7) 3,66 (13,4) 4,39 (13,7) 4,65 (13,4)	3,68 (14,9) 5,47 (14,9)	3,78 (6,8)
86f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,38 (6,8)	3,84 (13,5) 3,88 (13,2) 4,50 (13,5) 4,85 (13,2)	3,72 (14,5) 5,35 (14,5)	3,95 (6,8)

Tabla 21. Datos de ¹H-RMN de los compuestos **87** en CDCl₃ (δ en ppm, J en Hz).

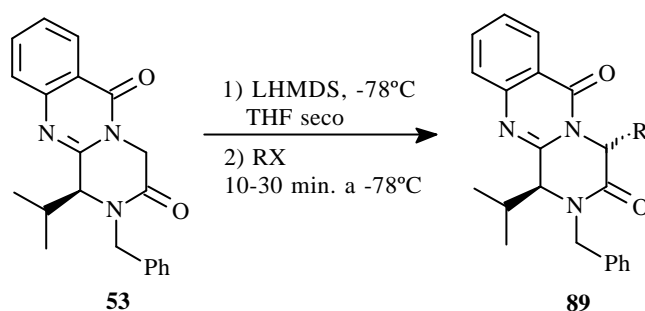


	R	CH ₃ ppm (Hz)	C ₁ -CH ₂ ppm (Hz)	C ₄ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
87d	4-metilbencilo	1,42 2,16 2,20	3,11 (13,7) 3,23 (13,7)	3,14 (14,1/3,0) 3,37 (14,1/5,0)	4,28 (14,8) 5,28 (14,8)	4,61 (5,0/3,0)

Los ensayos de pureza enantiomérica realizados en estos productos, demostraron que tanto los isómeros *cis* como los *trans* mantienen el e.e. del 80% (determinado por HPLC) que

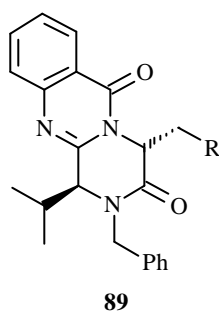
presentaba el producto de partida **51**, por lo que se puede concluir que la reacción transcurre con una alta estereoselectividad.

Los resultados positivos obtenidos en la alquilación de **51** nos llevaron al estudio del 1-isopropil derivado **53**, que presenta la ventaja de poder obtenerse con una elevada pureza óptica (Esquema 45).



Esquema 45.

Los ensayos iniciales de sustitución electrófila en **53** se realizaron empleando las condiciones descritas para **51**. Se sometió **53** a la acción de 1,3 eq. de LHMDs durante 10 min. a -78°C . Se adicionó a continuación el derivado halogenado y se continuó la agitación, entre 10 min. y 30 min. según el caso, a -78°C . Se obtuvieron, de esta manera, con 100% de



	R	t ₁ min.	89 (%)
89c	C ₆ H ₅	11	12
89f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	13	57
89d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	33	13

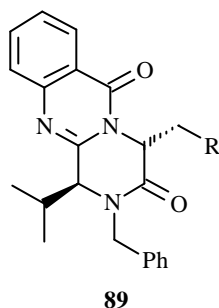
t₁ tiempo a -78°C con RX

Tabla 22.

regioselectividad como únicos diastereoisómeros, los derivados enantioméricamente puros sustituido en posición 4 de configuración relativa 1,4-*trans* **89** como se observa en la Tabla 22.

La configuración relativa de los isómeros *trans* **89** se determinó por experimentos NOE de diferencia. Los datos espectroscópicos permiten proponer también aquí una disposición axial para el sustituyente alquilo o arilalquilo en posición C-4, adoptando el sustituyente isopropilo en posición C-1 una disposición ecuatorial en una piperazina que, nuevamente, adopta una conformación de bote. A favor de esta configuración están tanto los desplazamientos químicos de H-4 (5,5 ppm) como el desplazamiento químico a campo alto del H-1 en los 4-arilmetil derivados **89c-e** hacia 3,8 ppm (Tabla 23).

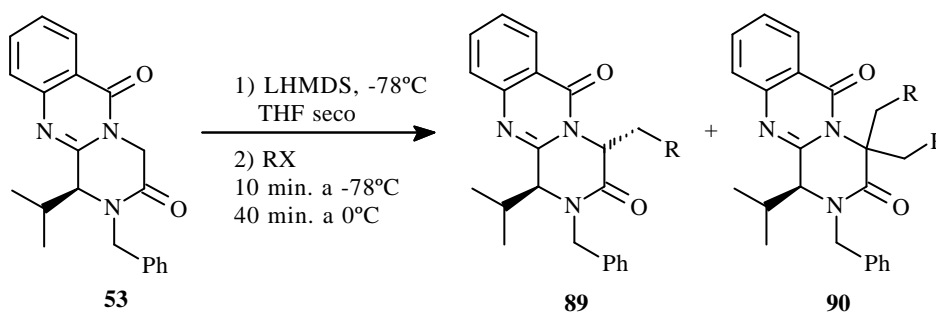
Tabla 23. Datos de ^1H -RMN de los compuestos **89** en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz).



	R	CH ₃ ppm (Hz)	CH ppm (Hz)	C ₄ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)	H-4 ppm (Hz)
89a	H	0,73 (6,9) 1,03 (6,9) 1,74 (6,5)	2,42 (6,9/2,7)	-	3,96 (14,9) 5,62 (14,9)	4,34 (2,7)	5,16 (6,5)
89b	CH=CH ₂	0,75 (6,9) 1,00 (6,9)	2,42 (6,9)	2,99 (13,2/7,0/2,7) 3,22 (13,2/8,1/4,4)	3,97 (14,8) 5,66 (14,8)	4,32 (2,7)	5,24 (4,4/2,7)
89c	C ₆ H ₅	0,61 (6,9) 0,87 (6,9)	2,25 (6,9/2,6)	3,53 (14/3,0) 3,79 (14/4,6)	3,94 (14,9) 5,38 (14,9)	3,85 (2,6)	5,49 (3,7)
89d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	0,59 (6,9) 1,29 (6,9) 2,22	2,26 (6,9/2,6)	3,48 (14,1/3,1) 3,73 (14,1/4,4)	3,91 (14,9) 5,38 (14,9)	3,85 (2,6)	5,47 (3,7)
89e	4-F-C ₆ H ₄	0,62 (6,9) 0,89 (6,9)	2,31 (6,9/2,7)	3,50 (14,2/3,0) 3,75 (14,2/4,6)	3,92 (14,3) 5,39 (14,3)	3,95 (2,7)	5,44 (3,5)
89f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,65 (6,9) 0,93 (6,9)	2,33 (6,9/2,8)	3,63 (13,8/3,0) 3,87 (13,8/4,8)	3,90 (14,6) 5,36 (14,6)	4,03 (2,8)	5,45 (4,8/3,0)

Tras los bajos rendimientos iniciales (12-35%), excepto para el bromuro de 4-nitrobencilo (85%), se procedió a la optimización de los tiempos y temperatura de reacción. Se igualaron los tiempos de contacto con el derivado halogenado a 10 min. a -78°C y 40 min. a 0°C

y se logró de esta forma un aumento en los rendimientos hasta un 70-78%, manteniéndose la regioselectividad de la reacción y la pureza enantiomérica de los productos. Solamente en el caso de los derivados halogenados con menor impedimento estérico se detectó la formación de derivados 4,4-dialquilados **90** (Tabla 24).



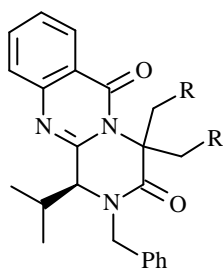
89,90	R	t ₁ min.	t ₂ min.	89 (%)	90 (%)
a	H	10	40	41	50
b	CH=CH ₂	10	40	47	21
c	C ₆ H ₅	10	40	71	-
d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	10	24	70	-
e	4-F-C ₆ H ₄	10	40	78	-
f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	26	-	85	-

t₁ tiempo a -78°C con RX, t₂ tiempo a 0°C con RX

Tabla 24.

De estos resultados se puede concluir que la sustitución de un metilo por un isopropilo en C-1 permite la obtención exclusiva de los diastereoisómeros *trans* **89**, a pesar de que a causa del impedimento estérico generado por el isopropilo, haya que aumentar tanto los tiempos como la temperatura de reacción. Los datos de ¹H-RMN de los compuestos **90a** y **90b** se recogen en la Tabla 25.

Tabla 25. Datos de ¹H-RMN de los compuestos **90** en CDCl₃ (δ en ppm, J en Hz).

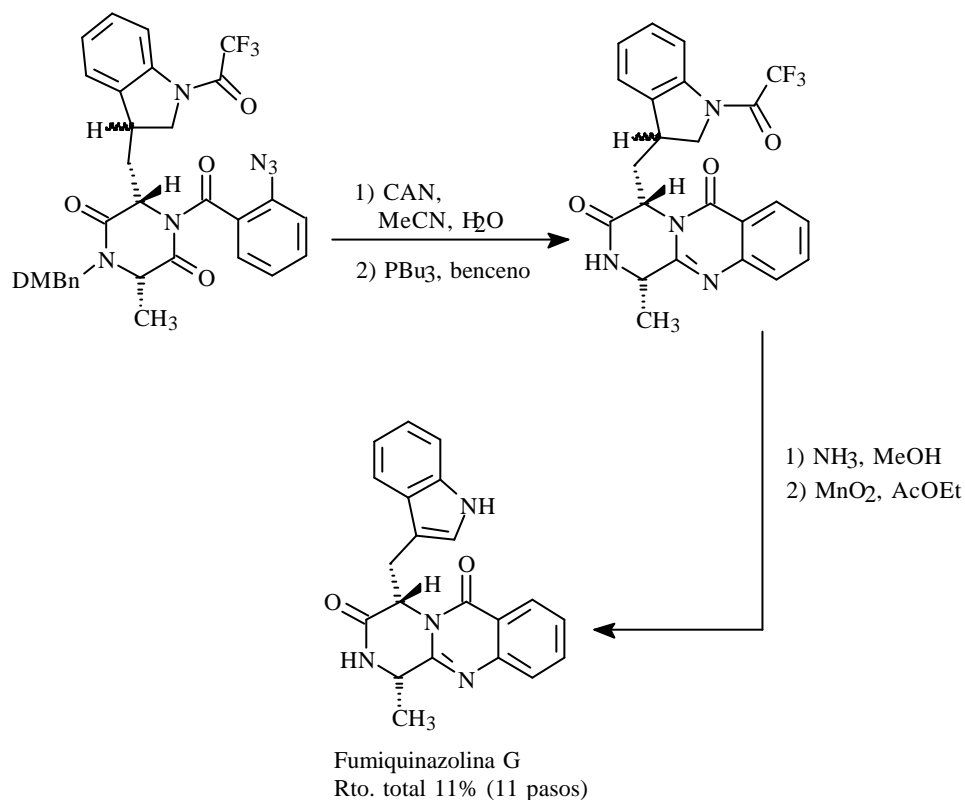


90

	R	CH ₃ ppm (Hz)	CH ppm (Hz)	C ₄ -CH ₂ ppm (Hz)	N-CH ₂ ppm (Hz)	H-1 ppm (Hz)
90a	H	0,87 (6,9) 1,15 (6,9) 1,98 2,15	2,29 (6,9)	-	3,99 (15,0) 5,59 (15,0)	4,25 (5,5)
90b	CH=CH ₂	0,86 (6,9) 1,17 (6,9)	2,25 (6,9)	3,00 (13,8/6,3) 3,33 (13,9/7,9) 3,53 (13,9/8,2) 3,56 (13,8/8,5)	4,05 (14,8) 5,52 (14,8)	4,18 (6,9)

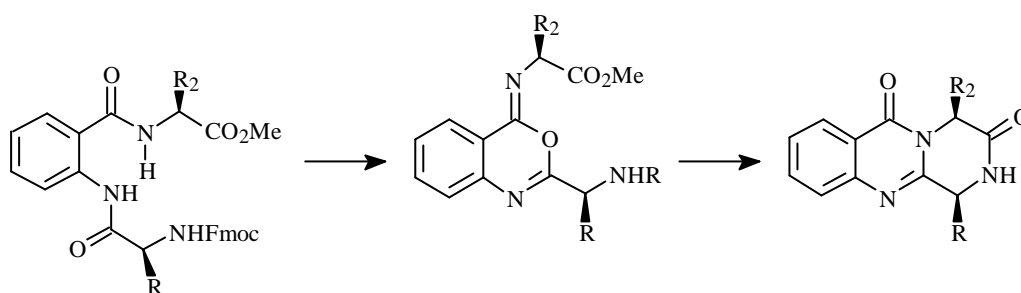
2.8. Aproximaciones a la síntesis de Fumiquinazolina F y Fiscalina B.

La síntesis de Fumiquinazolinas y Fiscalinas descritas en la literatura durante el período de realización de esta tesis doctoral han sido dos. He y Snider¹² realizaron la primera síntesis total de (+) fumiquinazolina G en once pasos, obteniendo un rendimiento total del 11%. Emplearon la reacción aza-Wittig intramolecular de una acil-piperazinadiona en la que los centros estereogénicos ya están definidos (Esquema 46).



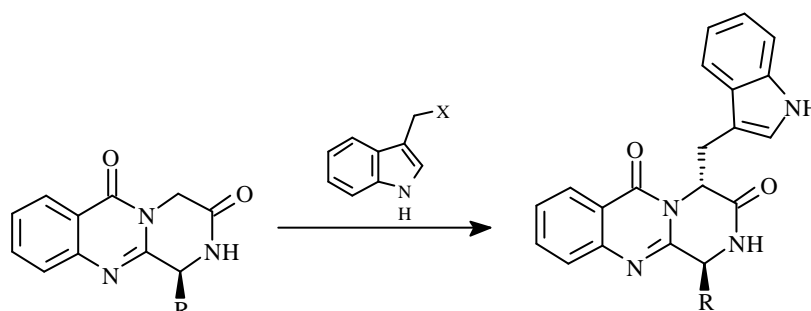
Esquema 46.

La síntesis de Ganesan y cols^{13,28} partía del tripéptido correspondiente, cuya ciclación de Wipf³¹ a 4-imino-4*H*-3,1-benzoxazina y posterior ciclación conduce a los alcaloides mencionados (Esquema 47).



Esquema 47.

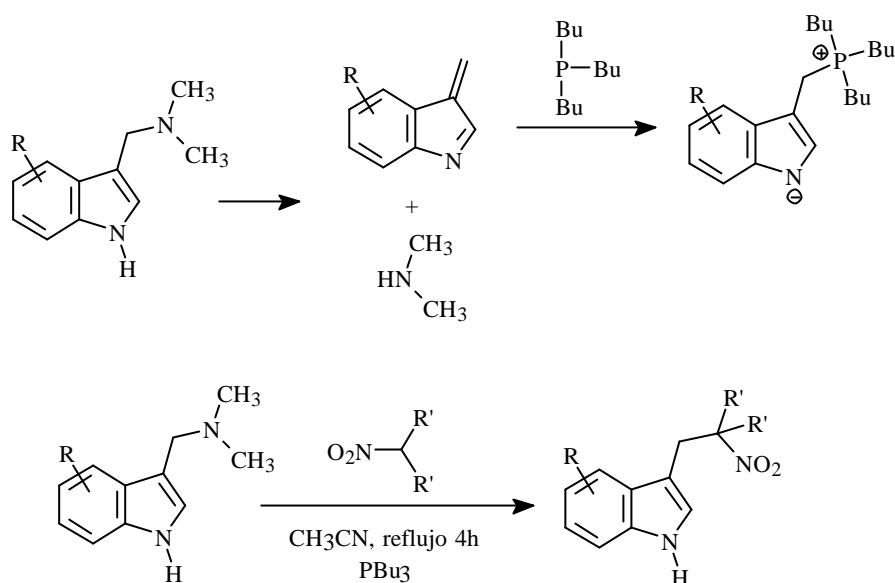
Sobre la base de la experiencia adquirida hasta este momento, nos propusimos estudiar una síntesis en pocos pasos a partir del sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona sin sustituyente bencilo en *N*-2, con un centro estereogénico definido en posición 1 y la creación del segundo centro estereogénico en C-4 por introducción del sustituyente indolilmetilo.



Esquema 48.

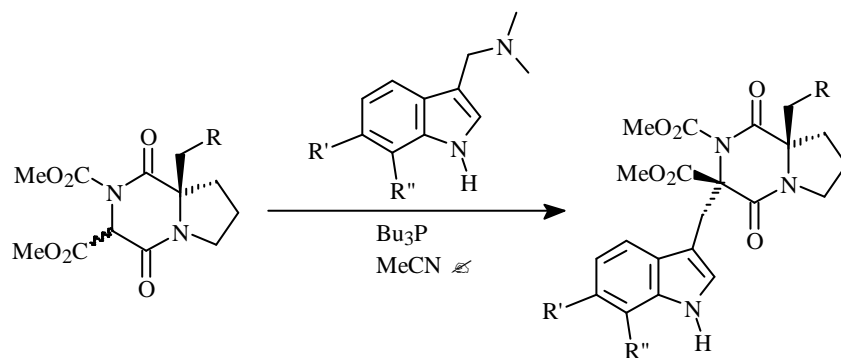
La decisión de emplear el sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona sin bencilar en posición 2 se debe a las dificultades que se han encontrado en la desbencilación de estos sistemas.⁷²

Se realizó por tanto en primer lugar un intento para introducir el grupo indolilmetilo sobre la 1-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona **46** siguiendo el método y las condiciones descritas por Somei y cols⁶¹ para alquilar nitroalcanos con gramina en presencia de PBU_3 , según se representa en el Esquema 49.



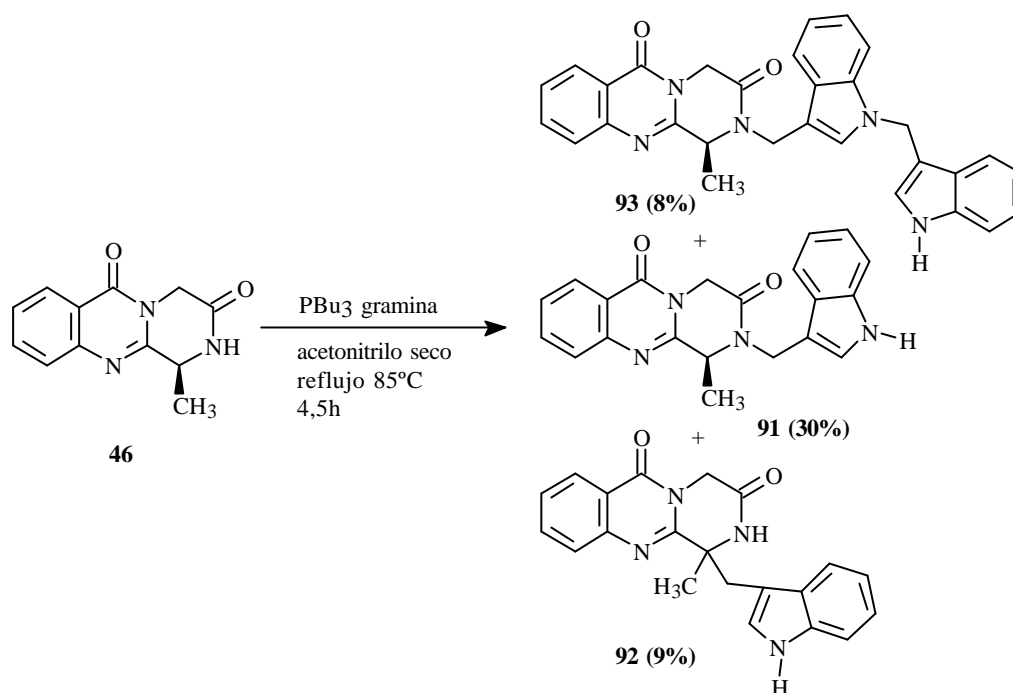
Esquema 49.

Williams y cols^{62,63} sintetizaron la brevianamida B y la parahercuamida B utilizando este método para introducir un resto de indolilmetilo (Esquema 50) en una piperazinadiona de un resto carboximetilo en la posición α alquilar.



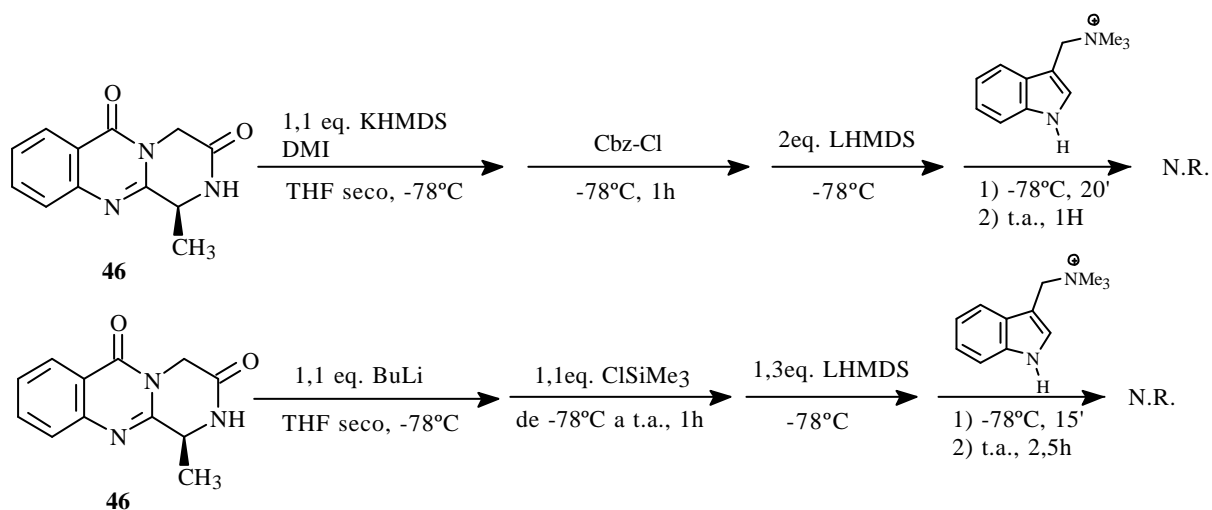
Esquema 50. Indolilmetilación en la síntesis de parahercuamida B.

Al trasladar estas condiciones experimentales a nuestro 1-metil derivado **46** y calentar a reflujo una solución de **46**, gramina y PBu_3 en acetonitrilo seco se obtuvo una mezcla de productos, que se representan en el Esquema 51, donde el producto mayoritario (30%) fue el producto de alquilación en *N*-2 **91**. También se obtuvieron pequeñas cantidades del compuesto **93** y de un producto alquilado en posición C-1 **92**. Sin embargo no se produjo la alquilación en C-4 que era nuestro objetivo.



Esquema 51.

Para evitar la competición de la posición *N*-2 como nucleófilo frente a la posición C-4 se intentó proteger el átomo de nitrógeno *N*-2 *in situ* con cloroformiato de bencilo o con cloruro de trimetilsililo, para luego proceder a la sustitución electrófila en medio básico empleando esta vez gramina metilada, en vez de gramina que es menos reactiva como electrófilo, según se refleja en el Esquema 52. Ninguna de las dos alternativas dio resultados positivos.



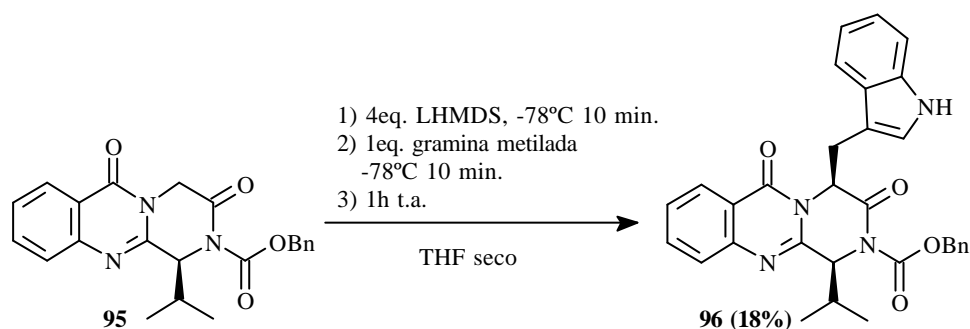
Esquema 52.

Se procedió entonces a sintetizar primero el producto protegido en posición *N*-2 como Cbz-derivado **94** y a realizar sobre él la alquilación en C-4.

Se sometieron tanto **46** como su isopropil derivado **56** disueltos en THF seco a la acción de KHMDS a -78°C , adicionando cloroformato de bencilo y dejando la reacción inicialmente 15 min a -78°C y 3 h (**46**) ó 46 h (**56**) a temperatura ambiente, obteniéndose los Cbz derivados **94** y **95** con 53-61% de rendimiento.

Se ensayó **95** con 4 equivalentes de LHMDS a -78°C durante 10 min. empleando como agente alquilante 1 equivalente de gramina metilada. La escasa solubilidad del agente alquilante en el medio de reacción (THF seco en presencia o en ausencia de DMI como cosolvente, y con adición directa o inversa) al hacer la reacción a 0°C no permitió aislar ningún producto de alquilación.

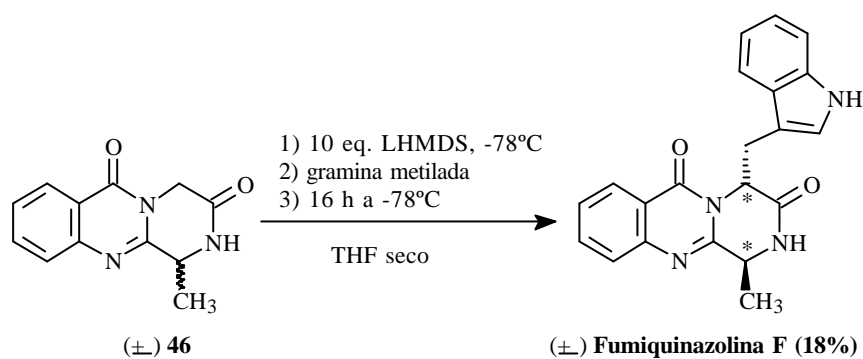
A fin de favorecer la solubilidad de la gramina metilada se realizó finalmente un intento dejando la reacción 1h a temperatura ambiente. De esta forma, se obtuvo con un rendimiento del 18% un producto 4-alkilado que resultó ser el isómero *cis* **96** (Esquema 53).



Esquema 53.

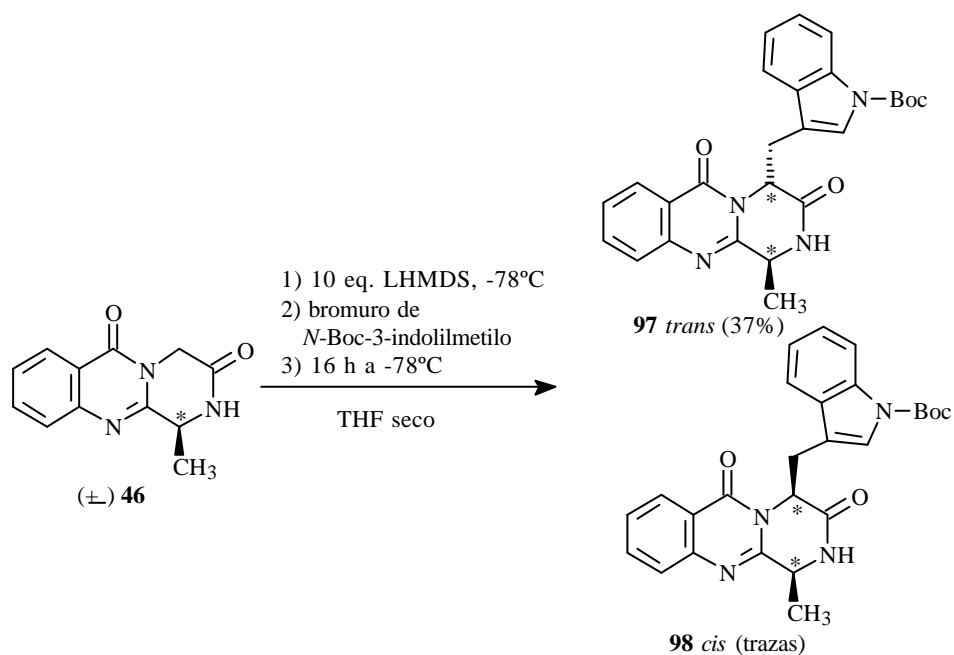
Los resultados poco satisfactorios obtenidos, nos llevaron a realizar ensayos de alquilación directa con gramina metilada sobre los productos **46** y **56** en presencia de un gran exceso de base para favorecer la formación del di anión en *N*-2 y en C-4.

Se sometió (\pm)**46** a la acción de 10 eq. de LHMDS a -78°C durante 10 min., adicionándose a continuación 1 eq. de gramina metilada en fina suspensión en THF anhidro y se dejó reaccionar a -78°C durante 16 h con agitación. Se obtuvo la (\pm) fumiquinazolina F con un rendimiento del 18% (Esquema 54) como único producto; no se detectó la presencia del isómero *cis*. Al ensayar la misma reacción con el isopropil derivado **56** no se logró obtener ningún producto de alquilación.



Esquema 54.

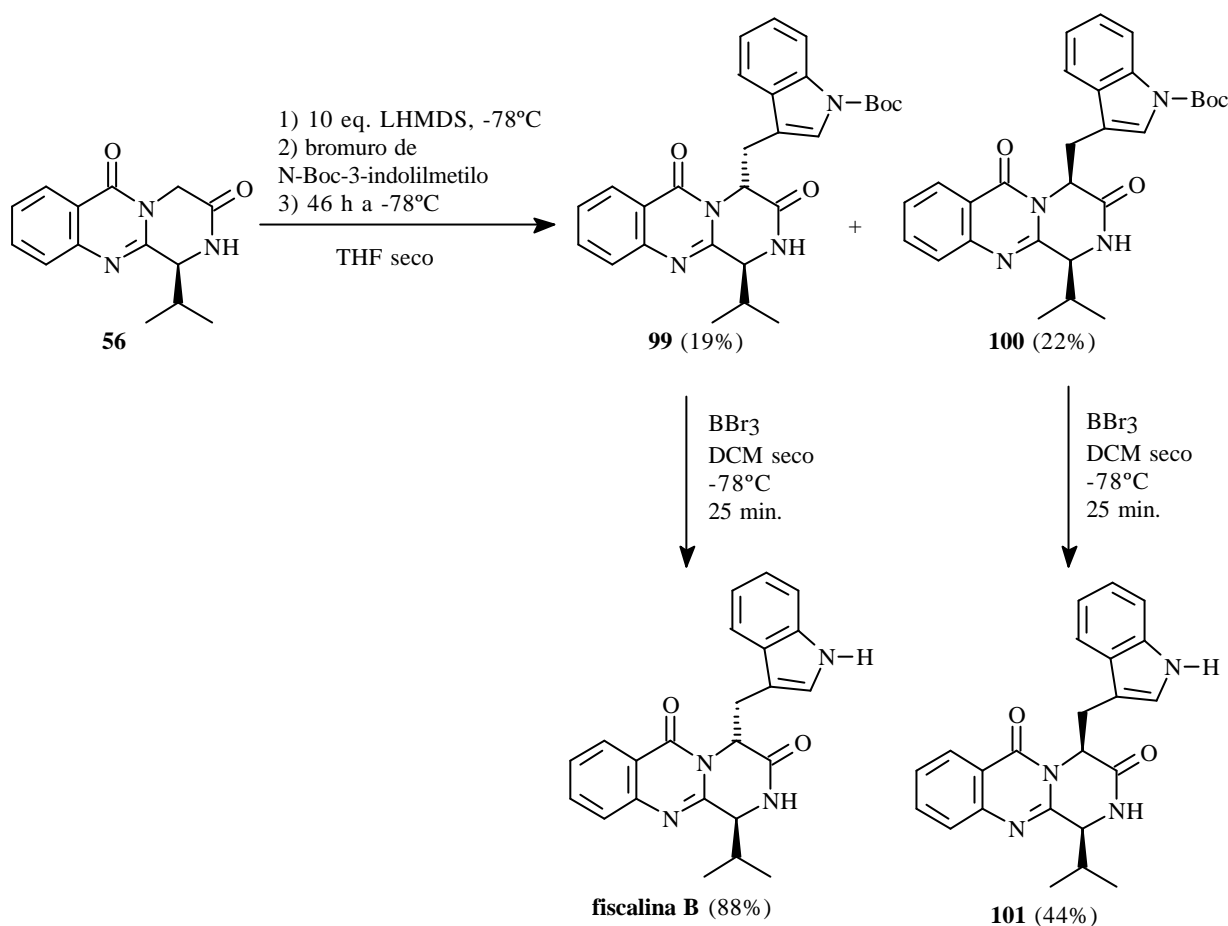
La escasa solubilidad de la gramina metilada, nos hizo buscar otros posibles sintones del grupo indolilmetilo. Se empleó para ello el bromuro de *N*-Boc-3-indolilmetilo.^{64,65} Al tratar **46** en las mismas condiciones descritas anteriormente para la obtención de Fumiquinazolina F con bromuro de *N*-Boc-3-indolilmetilo, se obtuvo el isómero *trans* **97** con un rendimiento del 37%, detectándose solo trazas del isómero *cis* **98** (Esquema 55).



Esquema 55.

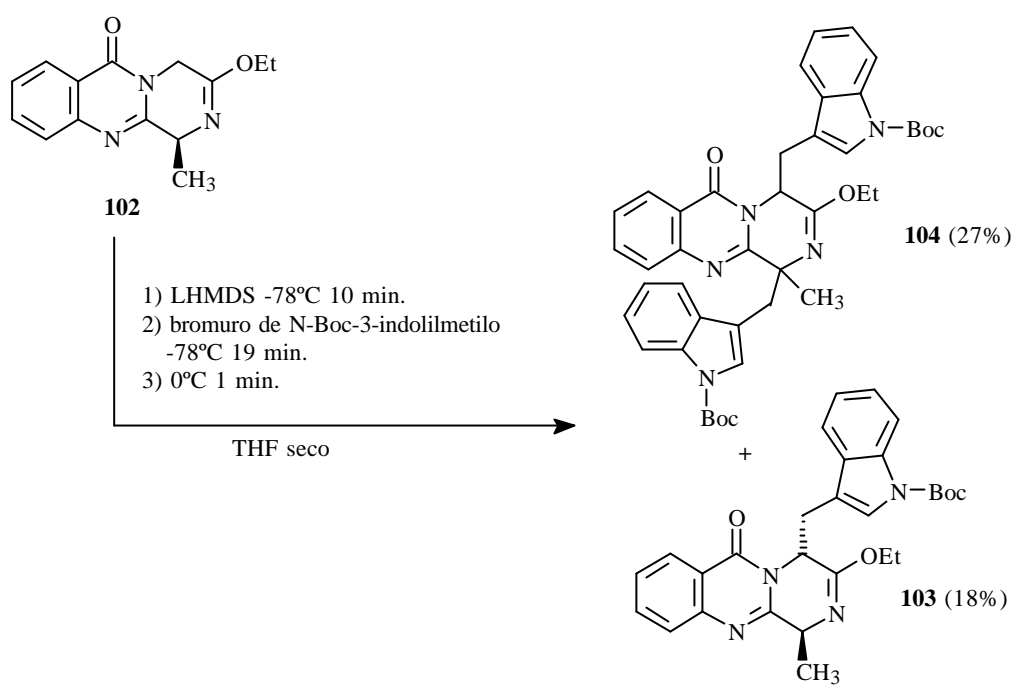
La alquilación de **56** requirió un mayor tiempo de reacción (46 h) aislándose finalmente una mezcla casi equimolecular de ambos diastereoisómeros (**99 trans** 19% y **100 cis** 22%), lo que se atribuye a los largos tiempos de reacción (Esquema 56).

Los ensayos de desprotección de los Boc-derivados **99** y **100** con ácido trifluoroacético^{66,67} en DCM anhidro a 0°C y atmósfera de argón solo dieron productos de descomposición. Sin embargo, el empleo de BBr₃^{68,69} en DCM anhidro a -78°C durante 25 min. permitió obtener a partir de **99** la fiscalina B con un rendimiento del 88%.



Esquema 56.

La poca reactividad lograda en las reacciones de sustitución electrofílica para los compuestos **46** y **56**, hizo que se transformasen estos en sus iminoéteres para favorecer la afinidad a los electrófilos. Así, el tratamiento de **46** con la sal Meerwein⁵⁶ permite obtener el iminoéter **102** con excelentes rendimientos. Con éste se realizó un primer ensayo empleando 1 eq. de LHMDs y 1 eq. de bromuro de *N*-Boc-3-indolilmetilo y dejando subir la temperatura después de 20 min. de -78°C a 0°C. Se aisló, conjuntamente con un 18% del producto **103** esperado, el producto 1,4-dialquilado **104** (27%) (Esquema 57). Actualmente se están poniendo a punto las condiciones para la sustitución electrofílica sobre este sistema tricíclico **102** siendo los primeros resultados muy positivos.



Esquema 57.

2.9. Bibliográfia.

- 1) S. Rajappa, B.G. Advani; *Tetrahedron* **29**, 1299-1302 (1973).
- 2) S. Rajappa, B.G. Advani; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **18**, 2122 (1974).
- 3) J.Kökösi, J.Almási, B.Podányi, M.Fehér, Z.Böcskei, K.Simon, I.Hermecz; *Heterocycles* **48(9)**, 1851-1866 (1998).
- 4) U. Schöllkopf; *Pure Appl. Chem.* **55**, 1799 (1983).
- 5) U. Schöllkopf; *Tetrahedron* **39**, 2085 (1983).
- 6) U. Schöllkopf; *Topics Curr. Chem.* **109**, 65 (1983).
- 7) M. Orena, G. Porzi, S. Sandri; *J. Chem. Res.(S)* **1993**, 318-9.
- 8) G. Porzi, S. Sandri; *Tetrahedron Asymmetry* **5**, 453-64 (1994).
- 9) M.C. D'Arrigo, G. Porzi, M. Rossetti, S. Sandri; *J. Chem. Res. (S)* **1995**, 162-3.
- 10) M.C. D'Arrigo, G. Porzi, S. Sandri; *J. Chem. Res. (S)* **1995**, 430-1.
- 11) G. Porzi, S. Sandri; *Tetrahedron: Asymmetry* **7**, 189-196 (1996).
- 12) F. He, B.B. Snider; *Synlett*, 483-484 (1997); B.B. Snider, M. Busuyek; *Tetrahedron* **57**, 3301-3307 (2001).
- 13) H.Wang, A.Ganesan; *J. Org. Chem.* **63(8)**, 2432-2433 (1998); *J. Comb. Chem.* **2**, 186-194 (2000).
- 14) T. Kametani, T. Higa, C. Van Loc, M. Ihara, M. Koizumi, K. Fukumoto; *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 6186-8 (1975).
- 15) T. Kametani, C. Van Loc, T. Higa, M. Koizumi, M. Ihara, K. Fukumoto; *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 2306-9 (1976).
- 16) M.G. Bock, R.M. Di Pardo, S.M. Pitzenberger, C.F. Homnick, J.P. Springer, R.M. Freidinger; *J. Org. Chem.* **52**, 1646-7 (1987).
- 17) S.P. Marsden, K.M. Depew, S.J. Danishefsky; *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 11143-4 (1994); K.M. Depew, S.P. Marsden, D. Zatorska, A. Zatorski, W.G. Bornmann, S.J. Danishefsky; *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 11953-11963 (1999).
- 18) H. Takeuchi, S. Hagiwara, S. Eguchi; *Tetrahedron* **45**, 6375 (1989).
- 19) P.S.N. Reddy, Ch. Nagaraju; *Synthetic Commun.* **21**, 173-181 (1991).
- 20) L.A. Errede, H.T. Oien, D.R. Yarian; *J. Org. Chem.* **42**, 12-18 (1977).
- 21) L.A. Errede, J.J. McBrady, H.T. Oien; *J. Org. Chem.* **4**, 656-8 (1977).
- 22) L.A. Errede, J.J. McBrady; *J. Org. Chem.* **24**, 3863-6 (1977).

- 23) L.A. Errede; *J. Org. Chem.* **43**, 1880-3 (1978).
- 24) L.A. Errede; *J. Org. Chem.* **41**, 1763-5 (1976).
- 25) L.A. Errede, J.J. McBrady; *J. Org. Chem.* **43**, 1884-7 (1978).
- 26) L.A. Errede, G.V.D. Tiers; *J. Org. Chem.* **43**, 1887-9 (1978).
- 27) J.S. Kiely, S.R. Priebe; *Org. Prep. Proced. Int.* **22**, 761-4 (1990).
- 28) H. Wang, A. Ganesan; *J. Org. Chem.* **65**, 1022-1030 (2000).
- 29) Feng He, Barry B. Snider; *J. Org. Chem.* **64**, 1397-1399 (1999).
- 30) R. Mazurkiewicz; *Monatsh. Chem.* **120**, 973-980 (1989).
- 31) P. Wipf, C.P. Miller; *J. Org. Chem.* **58**, 3064-3066 (1993).
- 32) R. Hirshmann, H. Schwam, R.G. Strachan, E.F. Schoenewaldt, H. Barkemeyer, S.H. Miller, J.B. Conn, V.Garsky, D.F. Veber, R.G. Denkwalter; *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2746-2754 (1971).
- 33) M. Oya, R. Katakai, H. Nakai; *Chem. Lett.*, 1143-1144 (1973).
- 34) R. Katakai, Y. Iizuka; *J. Org. Chem.* **50**, 715-6 (1985).
- 35) R. Wilder, S. Mobashery; *J. Org. Chem.* **57** 2755-6 (1992).
- 36) W.H. Daly, D. Poche; *Tetrahedron Lett.* **29**, 5859-5862 (1988).
- 37) P.D. Bartlett, R.H. Jones; *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2153-2160 (1957).
- 38) D. Ben-Ishai, E. Katchalski; *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 3688-9 (1952).
- 39) F. Wessely, K. Riede, H. Treppy; *Monatsh. Chem.* **81**, 861-872 (1950).
- 40) H.E. Carter, R.L. Frank, H.W. Johnston; *Org. Synth. Coll. Vol. III*, 167-9 (1955).
- 41) U. Schöllkopf, U. Groth, K.O. Westphalen, C. Deng; *Synthesis* 969-971 (1981).
- 42) P. Quitt, J. Hellerbach, K. Vogler; *Helvetica Chimica Acta* **46**, 327-333 (1963).
- 43) D.T.W. Chu, C.W. Nordeen, D.J. Hardy, R.N. Swanson, W.J. Giardina, A.G. Pernet, J.J. Plattner; *J. Med. Chem.* **34**, 168-174 (1991).
- 44) T. Kanmera, S. Lee, H. Aoyagi, N. Izumiya; *Tetrahedron Lett.* **46**, 4483-4486 (1979).
- 45) M.T. Bartolomé, Tesina de Licenciatura. UCM. Madrid 1997.
- 46) F.L. Buenadicha, C. Avendaño, M. Söllhuber; *Tetrahedron: Asymmetry* **9**, 4275-4284 (1998).
- 47) M.Yamaura, T.Suzuki, H.Hashimoto, J.Yoshimura, T.Okamoto, C.Shin; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **58**, 1413-1420 (1985).
- 48) D. Parer; *Chem. Rev.* **91**, 1441-1457 (1991).

- 49) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **18**, 863-4 (1979).
- 50) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **19**, 212-3 (1980).
- 51) H. Senn, M. Billeter, K. Wüthrich; *Eur. Biophys. J.* **11**, 3 (1984).
- 52) G.M. Clore, A.M. Gronenborn; *J. Magn. Reson.* **61**, 158 (1985).
- 53) L. Nilson, G.M. Clore, A.M. Gronenborn, A.T. Brünger, M. Karplus; *J. Mol. Biol.* **188**, 455 (1986).
- 54) A.E. Derome, "Modern NMR Techniques for Chemistry Research", Pergamon Press, Oxford, 1987.
- 55) M.T. Bartolomé, F.L. Buenadicha, C. Avendaño, M. Söllhuber; *Tetrahedron Asymmetry* **9**, 249-258 (1998).
- 56) T. Fukuyama, R.K. Frank, A.A. Laird; *Tetrahedron Lett.* **26**, 2955-58 (1985).
- 57) M. Orena, G. Porzi, S. Sandri; *J. Org. Chem.* **57**, 6532-36 (1992).
- 58) J.F. Dellaria, B.D. Santarsiero; *Tetrahedron Lett.* **47**, 6079 (1988).
- 59) J.F. Dellaria, B.D. Santarsiero; *J. Org. Chem.* **54**, 3916 (1989).
- 60) S.D. Bull, S.G. Davies, D.J. Fox, T.G.R. Sellers; *Tetrahedron Asymmetry* **9**, 1483-1487 (1998).
- 61) M. Somei, Y. Karasawa, Ch. Kaneko; *Heterocycles* **16**, 941-949 (1981).
- 62) R.B. Williams, T. Glinka, E. Kwast, H. Coffman, J.K. Stille; *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 808-821 (1990).
- 63) T.D. Cushing, J.F. Sanz-Cervera, R.M. Williams; *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 9323-9324 (199).
- 64) U. Schöllkopf, R. Lonsky, P. Lehr; *Liebigs Annalen*, 413-417 (1985).
- 65) T.K. Venkatachalam, S. Mzengeza, M. Diksic; *Oppe Briefs*, vol 25, 249-251 (1993).
- 66) S. Hanessian, A.M. Faucher; *J. Org. Chem.* **56(9)**, 2947-2949 (1991).
- 67) C.K. Sha, J.F. Yang; *Tetrahedron* **48**, 10645-10654 (1992).
- 68) A.M. Felix; *J. Org. Chem.* **39(10)**, 1427-1429 (1974).
- 69) T. Gan, J.M. Cook; *Tetrahedron Lett.* **38(8)**, 1301-1304 (1997).
- 70) F. Pinnen, G. Zanotti, G. Lucente; *Tetrahedron Lett.* **25**, 5201-4 (1984).
- 71) B. Liberek, J. Zarebski; *Pept., Proc. Eur., Pept. Symp.*, **1981** pp 236. Edited by Brunfeldt, K.S.; *Chem. Abstr.* **97**, 216690 (1982).
- 72) F.L. Buenadicha, M.T. Bartolomé, M.J. Aguirre, C. Avendaño, M. Söllhuber; *Tetrahedron: Asymmetry* **9**, 483-501 (1998).

73) F.L. Buenadicha, C. Avendaño, M. Söllhuber; *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 3019-3028 (2001).

3. VALORACIÓN BIOLÓGICA.

3.1. Resultados preliminares.

Algunas 4-metil-2-bencil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas se valoraron como reversiones MDR en el Dpto. de Bioquímica de la U. de Málaga, por la Dra. A.R. Quesada, según protocolos previamente establecidos.¹

Para lograr unos datos fiables, es necesario eliminar en primer lugar las posibilidades de que el producto a ensayar sea citotóxico o antineoplásico. Por ello se realizaron en primer lugar ensayos de citotoxicidad.

Una vez probada la ausencia de citotoxicidad a las concentraciones ensayadas, se valoró la actividad reversora (AR= actividad reversora) de MDR (o actividad inhibidora de la glicoproteína P-170) en células P-388/Schabel. Esta es una línea de células cancerígenas que se han hecho resistentes a múltiples fármacos a través de la sobreexpresión de glicoproteína P-170 haciéndolas crecer en presencia de doxorubicina (adriamicina), como agente antineoplásico. Estas células son 100 veces más resistentes a la adriamicina que las células P388 originales y sobreviven a una concentración 0,4 μ M de doxorubicina. Como patrón de AR se empleó el verapamilo, cuya actividad se refleja en la Tabla 1.

Verapamilo (µg/ml)	Doxorrubicina (µg/ml)							
	0	0,003	0,01	0,03 ^a	0,1	0,3	1 ^b	3
0	-	-	-	-	-	-	+	+++
2,5	-	-	-	-	+ ^c	++	+++	+++
5	-	-	-	+ ^d	+++	+++	+++	+++
10	+ ^e	+	+	++	+++	+++	+++	+++

a) IC₅₀ de doxorrubicina en P-388, b) IC₅₀ de doxorrubicina en SCHABEL (P-388 MDR), c) al adicionar 2,5 µg/ml de verapamilo, la IC de doxorrubicina para células P-388 Schabel es de 0,1 µg/ml, es decir, es 10 veces menor que en ausencia de verapamilo, d) concentración de verapamilo que revierte la MDR, es decir, que en su presencia, la doxorrubicina es igualmente activa en células que han desarrollado la resistencia que en células no resistentes, e) IC₅₀ del verapamilo en P-388 sin y con resistencia.

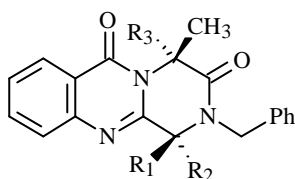
Tabla 1.

El protocolo clásico seguido (véase anexo de la parte experimental) para la valoración de la actividad inhibidora MDR o actividad reversora (AR) mediada por glicoproteína P-170, compara especialmente la IC₁₀ (concentración inhibitoria 10), que es la concentración que produce el 10% de inhibición del crecimiento celular en ausencia de doxorrubicina en células P-388/Schabel, con la concentración efectiva AR.

Si hay actividad reversora, la concentración efectiva AR debe ser menor que la que se obtenga para el ensayo de citotoxicidad, lo que supone un buen índice terapéutico, ya que es más activo que tóxico.

De acuerdo con la Tabla 1, a una concentración de verapamilo de 5 µg/ml se revierte la resistencia, ya que la doxorrubicina inhibe el 50% del crecimiento celular a una concentración de 0,03 µg/ml, análoga a la que es activa en células P-388 no resistentes. Es decir, a la concentración reversora de MDR del verapamilo (5 µg/ml), la doxorrubicina se hace 33,3 veces más activa que en ausencia del agente reversor (1:0,03= 33,3). En la Tabla 2 se reflejan los datos de citotoxicidad (IC₅₀) de algunos compuestos representativos y en la Tabla 3 se representa la actividad reversora de los compuestos mencionados.

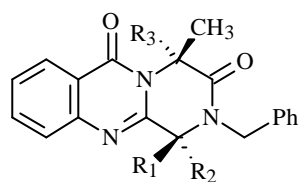
En la valoración de nuestros productos se dice que un compuesto tiene actividad reversora MDR cuando al adicionar una concentración igual o menor que la IC₁₀ a células P-388/Schabel en presencia de una determinada concentración de doxorrubicina no citotóxica para las células Schabel (0,4 µM) se produce una inhibición del crecimiento celular superior al 90%.



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	Concentración inhibitoria 50 (IC ₅₀) en diferentes células tumorales			
				P-388 ^a	A-549 ^b	HT-29 ^c	MEL-28 ^d
39^R	H	H	H	>10	>10	>10	>10
40[*]	H	H	H	>10	>10	>10	>10
57^R	Me	H	H	5	5	10	10
58^R	Alil	H	H	>10	>10	>10	>10
63[*]	H	Alil	H	10	10	>10	>10
59^R	Bn	H	H	5	5	5	5
66a[*]	H	Bn	H	10	10	10	10
65b[*]	Bn	H	H	>10	>10	>10	>10
66b[*]	H	Bn	H	5	5	5	10
67a^R	Bn	Bn	H	1,2	1,2	1,2	1,2
65c^R	4-F-Bn	H	H	>10	>10	>10	>10
66c[*]	H	4-F-Bn	H	>10	>10	>10	>10
65d^R	4-CH ₃ -Bn	H	H	5	5	5	5
66d[*]	H	4-CH ₃ -Bn	H	>10	>10	>10	>10
68d^R	4-CH ₃ -Bn	H	4-CH ₃ -Bn	>10	>10	>10	>10
65e[*]	4-CF ₃ -Bn	H	H	2,5	2,5	2,5	2,5
66e[*]	H	4-CF ₃ -Bn	H	>10	>10	>10	>10
65f[*]	4-NO ₂ -Bn	H	H	>10	>10	>10	>10
66f[*]	H	4-NO ₂ -Bn	H	>10	>10	>10	>10
65g[*]	3-Cl-Bn	H	H	5	5	5	5
66g[*]	H	3-Cl-Bn	H	5	5	5	10
67g[*]	3-Cl-Bn	3-Cl-Bn	H	2,5	2,5	2,5	2,5
65h^R	2-Naftil metilo	H	H	2,5	2,5	2,5	2,5
66h[*]	H	2-Naftil metilo	H	2,5	2,5	2,5	2,5
67h^R	2-Naftil metilo	2-Naftil metilo	H	>10	>10	>10	>10
65i[*]	2-F-Bn	H	H	5	5	5	10
66i[*]	H	2-F-Bn	H	>10	>10	>10	>10
68i^R	2-F-Bn	H	2-F-Bn	5	5	5	5
65j^R	Ph ₂ CH	H	H	5	5	5	5
76c[*]	benzoil	H	H	>10	>10	>10	>10

* Compuestos con ee>95%; ^R Compuestos racémicos a) Linfoma de ratón (ATCC: CCL 46, b) Carcinoma de pulmón humano (ATCC: CCL 85), c) Carcinoma de colon humano (ATCC: HTB 3), d) Mieloma humano (ATCC: HTB).

Tabla 2.



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	CONCENTRACIÓN MÁXIMA NO TÓXICA		CONCENTRACIÓN MÍNIMA ACTIVA	
				IC ₁₀ (? g/ml)	IC ₁₀ (? M/ml)	(? g/ml)	(? M/ml)
39^R	H	H	H	2,5	7,84	inactivo	inactivo
40*	H	H	H	1,25	3,30	inactivo	inactivo
57^R	Me	H	H	1,25	3,75	1,25	3,75
58^R	Alil	H	H	10	27,85	inactivo	inactivo
63*	H	Alil	H	0,625	1,74	inactivo	inactivo
59^R	Bn	H	H	1,25	3,05	1,25	3,05
66a*	H	Bn	H	1,25	3,05	inactivo	inactivo
65b*	Bn	H	H	1,25	2,66	1,25	2,66
66b*	H	Bn	H	1,25	2,66	1,25	2,66
67a^R	Bn	Bn	H	1,25	2,50	0,1°	0,2
65c^R	4-F-Bn	H	H	0,625	1,46	0,625°	1,46
66c*	H	4-F-Bn	H	1,25	2,92	1,25°	2,92
65d^R	4-CH ₃ -Bn	H	H	1,25	2,96	inactivo	inactivo
66d*	H	4-CH ₃ -Bn	H	1,25	2,96	inactivo	inactivo
68d^R	4-CH ₃ -Bn	H	4-CH ₃ -Bn	1,25	2,37	inactivo	inactivo
65e*	4-CF ₃ -Bn	H	H	1,25	2,62	1,25	2,62
66e*	H	4-CF ₃ -Bn	H	1,25	2,62	inactivo	inactivo
65f*	4-NO ₂ -Bn	H	H	1,25	2,75	inactivo	inactivo
66f*	H	4-NO ₂ -Bn	H	1,25	2,75	inactivo	inactivo
65g*	3-Cl-Bn	H	H	0,625	1,41	inactivo	inactivo
66g*	H	3-Cl-Bn	H	1,25	2,82	inactivo	inactivo
67g*	3-Cl-Bn	3-Cl-Bn	H	2,5	4,40	inactivo	inactivo
65h^R	2-Naftil metilo	H	H	0,625	1,36	inactivo	inactivo
66h*	H	2-Naftil metilo	H	0,625	1,36	inactivo	inactivo
67h^R	2-Naftil metilo	2-Naftil metilo	H	2,5	4,17	1,25°	2,08
65i*	2-F-Bn	H	H	2,5	5,84	2,5	5,84
66i*	H	2-F-Bn	H	1,25	2,92	inactivo	inactivo
68i^R	2-F-Bn	H	2-F-Bn	0,625	1,17	0,625	1,17
65j^R	Ph ₂ CH	H	H	2,5	5,16	2,5	5,16
76c*	benzoil	H	H	1,25	2,96	inactivo	inactivo

* Compuestos ópticamente activos (ee > 95%), ^R compuestos racémicos; ° sólo realizado el ensayo preliminar.

Tabla 3.

Las dos últimas columnas indican la concentración mínima a la cual las sustancias son activas como AR. En los datos marcados con °, sólo se han realizado ensayos iniciales, por lo que la actividad puede ser mayor que la expresada en la tabla, ya que no se estudiaron diluciones mayores.

3.2. Ensayos con el compuesto **67a**.

Dado el interés preliminar mostrado por el compuesto **67a** (AV200 en la literatura)² se estudiaron más a fondo, tanto su posible mecanismo de acción como su efectividad frente a algunos antineoplásicos representativos (doxorubicina, paclitaxel y vincristina), comparándolo con el verapamilo.²

Se realizó un estudio para cuantificar la posible acción inhibitoria sobre la proteína P-170 que presenta el compuesto **67a**, empleando para ello el método de valoración de la acumulación del colorante rodamina 123 (Rh 123) en células humanas L₀ V₀/D_X^{1,3} y células P388/Schabel.

Antitumoral/AR		AR (μM)					
		0,3	0,6	1,2	2,5	5,0	10,0
Doxorubicina	Verapamilo	ND	ND	4,5 ? 0,7	11,0 ? 3,5	23,0 ? 9,7	70,0 ? 15,0
	67a	7,0 ? 3,6	8,9 ? 0,8	27,0 ? 11,0	79,0 ? 12,0	^a	^a
Vincristina	Verapamilo	ND	ND	4,8 ? 1,3	8,1 ? 2,1	35,0 ? 5,9	75,0 ? 15,0
	67a	16,0 ? 3,0	27,0 ? 1,4	77,0 ? 4,9	472,0 ? 57,0	^a	^a
Paclitaxel	Verapamilo	ND	ND	4,2 ? 0,8	9,4 ? 3,2	21,0 ? 4,9	54,0 ? 16,0
	67a	12,0 ? 1,5	21,0 ? 0,4	49,0 ? 11,0	110,0 ? 21,0	^a	^a

ND, no determinado; AR, agente reversor. Los valores representan los principales incrementos de sensibilidad ?SD de tres a cuatro determinaciones por triplicado. ^a>50% de inhibición del crecimiento por el AR solo.

Tabla 4.

67a (μM)

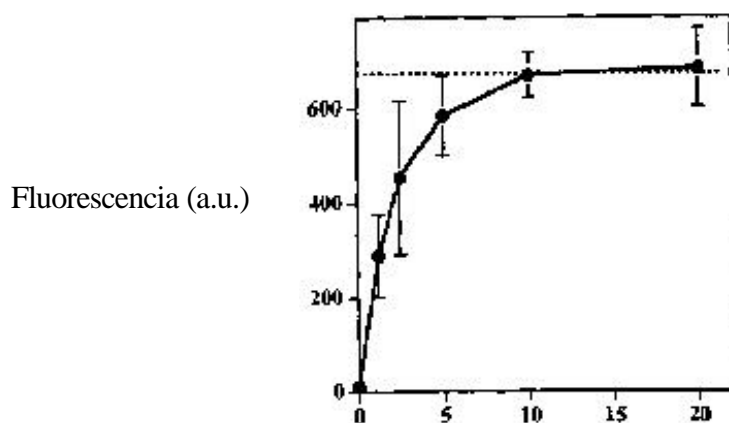


Figura 1. Efecto de **67a** (AV 200) en la acumulación de Rh123 por células humanas L₀ V₀/D_X en condiciones de co-tratamiento. La acumulación de Rh123 en L₀ V₀ originales se muestra como una línea partida. Cada punto representa la media ±SD de tres determinaciones.

En la figura 1 se observa que se produce un aumento de la acumulación intracelular de Rh 123 a dosis crecientes de **67a** en células resistentes (P388/Schabel) llegando a las concentraciones presentes en las células sensibles a quimioterápicos (P388). El compuesto **67a** no modula la acumulación de Rh 123 en células humanas L₀ V₀ originales ni en células sensibles P388.

Este incremento de acumulación de Rh 123 en células multirresistentes sugiere que **67a** actúa inhibiendo el mecanismo de transporte de la proteína P-170.

En las gráficas de la figura 2, se comparan los efectos de **67a** y del verapamilo sobre la actividad antineoplásica de doxorubicina, vincristina y paclitaxel en células P388/Schabel. En el caso de la vincristina y paclitaxel se obtuvo la reversión total de resistencia con 2,5 μ M de **67a**, en cambio para la doxorubicina no se obtuvo la reversión total de la resistencia a concentraciones no tóxicas de **67a**.

Si usamos el valor MI (disminución de resistencia / concentración μ M de modulador) para expresar la eficacia de un AR como proponen Beck y Qian,⁴ **67a** tiene valores de MI de 32, 189 y 44 para doxorubicina, vincristina y paclitaxel, respectivamente, a una concentración 2,5 μ M. Estos valores son 7, 59 y 12 veces, más altos que los obtenidos con la misma concentración (2,5 μ M) de verapamilo (valores MI: 4,4; 3,2 y 3,8 para doxorubicina, vincristina y paclitaxel, respectivamente). Las diferencias de quimiosensibilización que se observan entre el verapamilo y **67a** para doxorubicina, vincristina y paclitaxel, podrían ser debidas a la existencia de diferentes sitios de unión o de transporte de fármaco para diferentes fármacos o grupos de fármacos en la glicoproteína P-170,⁵ y podría sugerir que el verapamilo y **67a** poseen diferente eficacia a la hora de inhibir estos distintos lugares.

De los datos de los que se dispone hasta el momento, se puede deducir que del esqueleto de la ardeemina, el sistema heterocíclico DEF (figura 3) parece ser el responsable de su actividad reversora (AR), teniendo los restantes anillos al parecer una importancia secundaria.

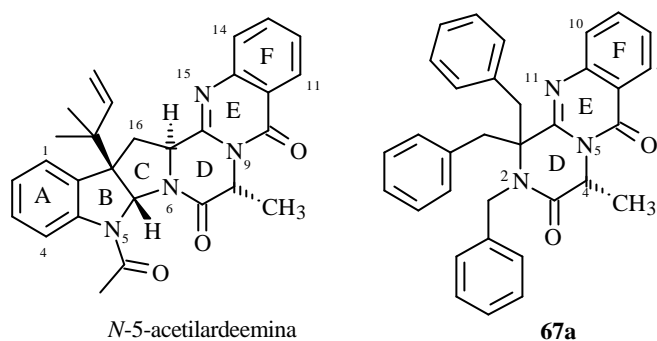


Figura 3.

Por otra parte, analizando el número y tipo de sustituyentes, se puede deducir que es importante el aumento de lipofilia en la molécula. Es de destacar, que la mayor actividad se ha detectado en estructuras 1,1-disustituídas, (**67a** y **67h**), en cuya geometría molecular tenemos una superposición de uno de los sistemas aromáticos con el sistema tricíclico, según se deduce de los datos de RMN.

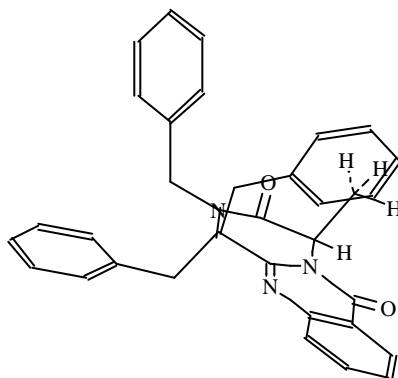


Figura 4. Representación tridimensional del producto **67a**.

De todos los compuestos ensayados hasta el momento, la estructura **67a**, presentó una actividad 7, 59 y 12 veces superior al verapamilo frente a los antineoplásicos doxorubicina, vincristina y paclitaxel, respectivamente. Los compuestos **65c**, **68i** y **67h** presentaron una actividad equivalente al verapamilo frente a la doxorubicina.

3.3. Bibliografía.

- 1) A.R. Quesada, M.M. Barbacid, E. Mina, M. Aracil, G. Márquez; *Cancer Letters* **99**, 109-114 (1996).
- 2) C. Méndez-Vidal, A.R. Quesada; *Cancer Letters* **132**, 45-50 (1998).
- 3) T. Tsuruo, H. Iida, S. Tsukagoshi, Y. Sakurai; *Cancer Res.* **41**, 1967-1972 (1981).
- 4) W.T. Beck, X.D. Qian.; *Biochem. Pharmacol.* **43**, 89-93 (1992).
- 5) B. Jachez, R. Nordmann, F. Loo; *J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 478-483 (1993).

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Introducción.

Los puntos de fusión se han determinado en todos los casos sobre porta empleando un aparato de Reichert modelo 723 con platina calentadora.

Las medidas de desviación de la luz polarizada fueron realizadas en un aparato Perkin Elmer 241 Polarimeter.

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un aparato Perkin Elmer 2400 CHN.

Las medidas espectroscópicas se han llevado a cabo en los siguientes instrumentos:

a) Infrarrojo (KBr o película líquida sobre NaCl):

-Perkin Elmer con FT Paragon 1000

b) Resonancia magnética nuclear:

-Bruker AC-250 (250 MHz ^1H y 62,5 MHz ^{13}C) empleando como patrón interno de los disolventes CDCl_3 , MeOD y d_6 -DMSO.

Los experimentos rutinarios de COSY-45^{1,2} (correlación ^1H - ^1H de 45°) se realizaron empleando 128 valores del período de evolución y “zero filling”. Los experimentos rutinarios de correlación ^1H - ^{13}C heteronucleares (COSY C-H; HETCOR)³ se realizaron empleando 128 transientes para 256 -512 valores del período de evolución. La anchura espectral fue de 10.000 Hz, con un tiempo de adquisición de 0,05 segundos. La anchura espectral del ^1H -RMN fue de 2000 Hz, utilizándose 1024 x 512 puntos. Para los experimentos NOE de diferencia se empleó el método de irradiación múltiple.^{4,5}

Los experimentos rutinarios de correlación ^1H - ^{13}C heteronuclear (HMQC y HMBC) se registraron en un espectrómetro Bruker de 300 MHz modelo Avance DPX-300 empleando como patrón interno los disolventes CDCl_3 , MeOD y d_6 -DMSO.

c) Espectrometría de masas:

-Hewlett Packard 5989A; potencial de ionización: 70 eV; detector: cuadrupolo; impacto electrónico.

La cromatografía en capa fina se realizó con placas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄. Las separaciones por cromatografía preparativa se han efectuado en columnas de gel de sílice (SDS 35-70 μm y Merck 0,015-0,04 mm).

En los casos que se determinó la pureza enantiomérica por HPLC, se realizó utilizando fases estacionarias quirales; que están constituidas por polímeros de celulosa en forma de hélice, que interaccionan de forma distinta con los enantiómeros. Concretamente se han usado columnas Chiracel OD (25 cm x 0,25 mm), donde únicamente hay dos funciones carbamato en las posiciones 2 y 6, y que son óptimas para la separación de enantiómeros, donde el centro estereogénico está adyacente a un sistema aromático.

La fase móvil utilizada fue de hexano/isopropanol (9/1) con un flujo de 1 ml/min. El detector empleado fue un Fotodiodo de Array, un fotodetector de UV-Vis, que aunque presenta una menor sensibilidad, nos permite recoger los espectros de barrido entre 190 y 700 nm a lo largo de todo el tiempo de cromatograma. Los tiempos de cromatograma fueron de 1 hora.

Todos los reactivos empleados en los procedimientos descritos, son de procedencia comercial mientras no se indique lo contrario.

4.2.1.- Síntesis de 2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONAS.

4.2.1.1.- Síntesis de (4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-8,9-DIMETOXI- y (4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (40 y 39).

N-BENCILGLICINATO DE ETILO (1).

A 65,5 ml (0,6 moles) de bencilamina disueltos en 90 ml de etanol absoluto se adicionan poco a poco 33,6 ml (0,3 moles) de bromoacetato de etilo. Se pone a reflujo media hora la mezcla de la reacción y, una vez fría, se concentra a vacío a mitad de volumen y se adiciona éter (100 ml). El precipitado de bromhidrato de bencilamina se filtra a vacío, la fase etérea se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, quedando un líquido amarillo que pesa 56,3 g (96,7%).

P.e.= 140°/10 mm (140-142°/10 mm).⁶

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 7,27 (5H, m, ArH); 4,16 (2H, c, J= 7,0 Hz, O-CH₂-CH₃); 3,78 (2H, s, N-CH₂-Ar); 3,38 (2H, s, N-CH₂-CO); 2,11 (1H, sa, NH); 1,24 (3H, t, J= 7,0 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 172,3 (COO); 139,3 (C-1'); 128,3 (C-3',5'); 128,2 (C-2',6'); 127,1 (C-4'); 60,9 (O-CH₂-CH₃); 53,4 (N-CH₂-Ar); 50,2 (N-CH₂-CO); 14,3 (CH₃).

N-BENCILGLICINA (2).

56,4 g de *N*-bencilglicinato de etilo disueltos en 130 ml de ácido clorhídrico concentrado se ponen a reflujo durante 12 h. El precipitado formado, una vez fría la reacción, se filtra a vacío obteniéndose 44,2 g (75%) del aminoácido. Recristaliza de etanol absoluto.

P.f.= 208°C (208-209°C).⁷

I.R. (NaCl) $\bar{\nu}$ = 2938, 2797, 1748, 1225,4 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO) ? ppm= 9,83 (1H, sa, COOH); 7,55 (2H, m, ArH); 7,40 (3H, m, ArH); 4,14 (2H, s, N-CH₂-Ar); 3,78 (2H, s, N-CH₂-CO).

RMN ¹³C (DMSO) ? ppm= 167,9 (COOH); 131,9 (C-1'); 130,6 (C-3', 5'); 129,3 (C-4'); 128,9 (C-2', 6'); 50 (N-CH₂-Ar); 46,5 (N-CH₂-COOH).

N-BENCIL-*N*-BENCIOLOXICARBONILGLICINA (3).

A 16,5 g (82 mmoles) de clorhidrato de *N*-bencilglicina disueltos en 50 ml de hidróxido sódico 2*N* y enfriados en un baño de hielo se adicionan simultáneamente y con agitación

mecánica 14,2 ml (0,1 moles) de cloroformiato de bencilo y 25 ml de hidróxido sódico 4N, poco a poco durante 25 minutos. Se agita 10 minutos más. Se lava una vez con éter la mezcla de reacción para retirar el cloroformiato de bencilo que no ha reaccionado. Se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta rojo congo y se extrae con éter. La fase etérea se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo 16,2 g (66%) de un líquido siruposo que se empleó sin mayor purificación en la siguiente reacción.

***N*-BENCIL-*N*-ETOXICARBONILGLICINA (4).**

A 11,5 g (57 mmoles) de clorhidrato de *N*-bencilglicina disueltos en 56 ml de hidróxido sódico 2N y enfriados en un baño de hielo se adicionan simultáneamente y con agitación mecánica 5,2 ml (56 mmoles) de cloroformiato de etilo y 2,7 g (25 mmoles) de carbonato sódico anhidro poco a poco durante 25 minutos. Se continúa la agitación hasta que la reacción llegue a temperatura ambiente, cese la formación de anhídrido carbónico y desaparezca el olor a cloroformiato de etilo (30 minutos). La mezcla de la reacción se lava una vez con éter etílico y luego se acidifica la fase acuosa hasta rojo congo y se extrae con éter, la fase etérea se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo 11,2 g (82,8%) de un líquido siruposo.

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 8,44 (1H, sa, COOH); 7,29 (5H, m, ArH); 4,56 (1H, s, N-CH₂-Ar); 4,54 (1H, s, N-CH₂-Ar); 4,22 (1H, c, J= 7 Hz, CH₂); 4,19 (1H, c, J=7,0 Hz, CH₂); 3,96 (1H, s, N-CH₂-CO); 3,87 (1H, s, N-CH₂-CO); 1,27 (1,5H, t, J= 7,0 Hz, CH₃); 1,24 (1,5H, t, J= 7,0 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 174,0 y 173,9 (COOH); 157,2 y 156,9 (N-CO-O); 136,7 (C-1'); 128,8 (C-2',6'); 128,3 (C-4'); 127,8 (C-3',5'); 62,5 y 62,4 (O-CH₂-CH₃); 51,3 y 51,2 (N-CH₂-Ar); 47,6 y 47,2 (N-CH₂-COOH); 14,6 (CH₃).

3-BENCILOXAZOLIDINA-2,5-DIONA (5).

Método A:

A 16,2 g (54 mmoles) de *N*-bencil-*N*-benciloxycarbonilglicina disueltos en 100 ml de acetato de etilo seco se adicionan 19,4 g (93 mmoles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla de

la reacción se mantiene en agitación a 0°C durante 30 minutos, al final de los cuales se deja atemperar el matraz y se concentra a vacío a medio volumen. Se adiciona éter de petróleo seco, obteniéndose un precipitado que se filtra a vacío y se lava con éter de petróleo seco, procurando que esté poco tiempo en contacto con el aire. El precipitado de 8 g (78%) así obtenido, que es muy soluble en cloroformo, a diferencia de la oxazolidina-2,5-diona, se deseca a vacío durante 3 días y se guarda en el congelador donde es estable durante varios meses. Recristaliza de acetato de etilo-hexano (1:9).

Método B:

A 60,8 g (0,25 moles) de *N*-bencil-*N*-etoxicarbonilglicina disueltos en 250 ml de éter etílico seco se adicionan 9,2 ml (10 mmoles) de tribromuro de fósforo, y se dejan en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Para su aislamiento se adicionan 66 ml de éter de petróleo seco y se deja en el congelador varias horas. El precipitado formado se filtra a vacío lavando con éter de petróleo seco. Los 53,7 g de sólido obtenidos se desecaron durante 3 días a vacío y se emplearon sin mayor purificación en la siguiente reacción. Recristaliza de la mezcla acetato de etilo-hexano 1:9.

P.f.= 113-114°C (114-115°C, éter-éter de petróleo, lit.).⁸

I.R. (KBr) ν = 1840,5, 1771,6 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 7,36 (3H, m, ArH); 7,26 (2H, m, ArH); 4,52 (2H, s, N-CH₂-Ar); 3,93 (2H, s, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 165,0 (C-5); 152,1 (C-2); 133,6 (C-1'); 129,2 (C-2',6'); 128,8 (C-4'); 128,2 (C-4'); 128,2 (C-3',5'); 48,1 (C-4); 47,5 (N-CH₂-Ar).

Análisis calculado para C₁₀H₉O₃N: C, 62,82%; H, 4,71%; N, 7,32%.

Encontrado: C, 62,73%; H, 4,77%; N, 7,31%. P.m.= 191,19.

(3S)-1-BENCIL-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (6).

A una solución de 13,5 g (96 mmoles) de clorhidrato del (*S*)-alaninato de metilo y 74,8 ml (0,51 moles) de trietilamina en 280 ml de cloroformo seco a -78°C se añaden 24,9 g (0,13 moles) de *N*-benciloxazolidina-2,5-diona (**5**) disueltos en 200 ml de THF seco gota a gota. Se

agita durante 3 h a -78°C y 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtra a vacío para eliminar el clorhidrato de trietilamina y los líquidos se concentran a vacío a temperatura inferior a 40°C . El residuo se disuelve en 760 ml de tolueno seco, se calienta a reflujo con agitación durante 12 horas y se decanta en caliente. Los líquidos se mantienen varias horas en cámara fría precipitando **6**, que recristaliza de tolueno. Rendimiento: 17,1g (82%).

P.f. = $137-139,5^{\circ}\text{C}$.¹³

I.R. (KBr) $\nu = 3251, 1691, 1655 \text{ cm}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 7,32 (3H, m, ArH); 7,24 (3H, m, NH, ArH); 4,56 (2H, s, N- CH_2 -Ar); 4,11 (1H, dt, $J = 6,9 \text{ Hz}$, $J^5 = 1,0 \text{ Hz}$, H-3); 3,81 (2H, d, $J = 1,0 \text{ Hz}$, H-6); 1,49 (3H, d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 166,9 (C-2); 166,2 (C-5); 135,3 (C-1'); 129,1 (C-2',6'); 128,4 (C-3',5'); 128,3 (C-4'); 51,1 (C-3); 49,8 (N- CH_2 -Ar); 49,1 (C-6); 20,2 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +0,7^{\circ}$ (2, etanol).¹⁵

(3S)-1-BENCIL-3-METIL-5-ETOXI-3,6-DIHIDRO-1H-PIRAZINA-2-ONA (34).

Una solución de 4,5 g (20 mmoles) de **6**, 11,4 g (60 mmoles) de tetrafluoroborato de trietiloxonio y 10,6 g (100 mmoles) de carbonato sódico anhidro en 200 ml de diclorometano seco. Se agita a temperatura ambiente en ausencia de humedad durante una noche. La mezcla de la reacción se vierte sobre un matraz con agua y hielo y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, empleándose el líquido siruposo obtenido sin mayor purificación en la siguiente reacción.

(4S)-2-BENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (39).

En un matraz se ponen 4,3 g (17 mmoles) del iminoéter **34** y 2,8 g (20 mmoles) de ácido antranílico. El matraz se mantiene en agitación vigorosa a $130-140^{\circ}\text{C}$ y atmósfera de argón durante 2 horas y media. El crudo de la reacción se basifica con amoníaco diluido, se extrae con cloroformo, el extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El

crudo de la reacción se cromatografía en columna “flash” (fase estacionaria: gel de sílice 35-70 μ m y fase móvil: acetato de etilo-metanol 95:5), obteniéndose 3,25 g (59%) de **39** que recrystaliza de: acetato de etilo-hexano (1:9).

El crudo de la reacción también se puede disolver en el mínimo volumen de metanol recrystalizando así la mayor parte del producto, de forma muy pura, en cristales béis. El residuo metanólico restante se concentra y cromatografía.

P.f.= 133-135°C (acetato de etilo-hexano).

I.R. (KBr) ν = 1670, 1608 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,27 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J=1,2 Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, J=8,2 Hz, J=7,0 Hz, J=1,6 Hz, H-9); 7,56 (1H, dd, J=8,2 Hz, J=1,6 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J=8,0 Hz, J=7,0 Hz, J=1,2 Hz, H-8); 7,32 (5H, m, fenilo); 5,55 (1H, c, J=7,2 Hz, H-4); 4,90 (1H, d, J=14,6 Hz, CH_2); 4,53 (1H, d, J=14,6 Hz, CH_2); 4,50 (1H, d, J=16,9 Hz, H-1); 4,30 (1H, d, J=16,9 Hz, H-1); 1,61 (3H, d, J=7,2 Hz, CH_3);.

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,6 (C-3); 160 (C-6); 148 (C-11a); 147,3 (C-10a); 135,2 (C-1'); 134,9 (C-9); 129,2 y 128,4 (C-2'-6'); 127,4 y 127 (C-7, 8, 10); 120,6 (C-6a); 52,2 (C-4); 49,8 (CH_2); 49,3 (C-1); 17,2 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +72,4^\circ$ (c= 0,25, cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 71,45%; H, 5,36%; N, 13,15%.

Encontrado: C, 71,28%; H, 5,56%; N, 13,06%. P.m.= 319,37.

(4S)-2-BENCIL-4-METIL-8,9-DIMETOXI-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (40).

En un matraz se ponen 2 g (8,2 mmoles) del iminoéter **34** y 1,9 g (9,8 mmoles) del ácido 4,5-dimetoxiantranílico. El matraz se mantiene en atmósfera de argón con agitación vigorosa a 120°C durante dos horas. El crudo de la reacción se disuelve en cloroformo y se concentra a vacío, obteniéndose un residuo de 3 g que se cromatografía en columna “flash” (fase

estacionaria: gel de sílice 35-70 μ m y móvil: diclorometano-metanol 8:2) obteniéndose 1,36 g de producto (43%).

P.f.= 181°C (acetato de etilo-hexano).

I.R. (KBr) ν = 1670, 1609 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,57 (1H, s, H-7); 7,3 (5H, m, ArH); 6,94 (1H, s, H-10); 5,55 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 4,86 (1H, d, J= 14,6 Hz, CH_2); 4,56 (1H, d, J=14,6 Hz, CH_2); 4,48 (1H, d, J= 16,7 Hz, H-1); 4,25 (1H, d, J= 16,7 Hz, H-1); 3,97 (3H, s, OCH_3); 3,94 (3H, s, OCH_3); 1,6 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,3 (C-3); 158,8 (C-6); 154,8 (C-9); 148,8 (C-8); 146,1 (C-11a); 142,9 (C-10a); 134,8 (C-1'); 128,6 (C-3',5'); 127,9 (C-2',6'); 127,8 (C-4'); 113,2 (C-6a); 106,7 (C-10); 105 (C-7); 55,8 (OCH_3); 49,1 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 48,5 (C-1); 16,6 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = + 52^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3$: C 66,47%; H 5,57%; N 11,07%.

Encontrado: C, 66,81; H, 5,69%; N, 10,85%. P.m.= 379,42.

4.2.1.2.- Síntesis de (*S*)-(1*S*)-1-METIL- y (*S*)-(4*S*)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (46 y 45).

Vía A:

N-BENCILOXICARBONILALANINA.

A 9 g (0,1 moles) de clorhidrato de L-alanina disueltos en 50 ml de hidróxido sódico 2N y enfriados en un baño de hielo se adicionan simultáneamente y con agitación mecánica 14,2 ml

(0,1 moles) de cloroformiato de bencilo y 25 ml de hidróxido sódico 4N, poco a poco durante 25 minutos. Se agita 10 minutos más. Los líquidos de reacción se extraen una vez con éter. La fase etérea se desprecia y la fase acuosa enfriada en un baño de hielo se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta rojo congo. La fase acuosa se extrae con cloroformo. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. Se obtienen 18,1 g (80%) de *N*-benciloxycarbonilalanina como sirupo, que se emplea en el siguiente paso.

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 10,18 (1H, sa, COOH); 7,32 (5H, m, ArH); 6,95 (1/3H, d, J= 6,3 Hz, NH); 5,46 (2/3H, d, J= 7,2 Hz, NH); 5,14 (2/3H, s, CH_2); 5,1 (1/3H, s, CH_2); 4,40 (1/3H, qui, J= 7,2 Hz, CH); 4,31 (1/3H, qui, J= 7,2 Hz, CH); 1,42 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH_3).

Confórmero A:

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 177,5 (COOH); 156,9 (O-CO-N); 135,9 (C-1'); 128,5 (C-2', 6', 3', 5'); 128,0 (C-4'); 67,1 (CH_2); 49,4 (CH); 18,3 (CH_3).

Confórmero B:

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 176,9 (COOH); 155,8 (O-CO-N); 135,6 (C-1'); 127,9 (C-2', 6', 3', 5'); 127 (C-4'); 67,6 (CH_2); 49,9 (CH); 18,6 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -14,2^\circ$ (2, ácido acético).

(4S)-4-METILOXAZOLIDINA-2,5-DIONA (7).

A 9 g (50 mmoles) de *N*-benciloxycarbonilalanina disueltos en 75 ml de acetato de etilo seco se le adicionan 12,5 g (60 mmoles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla de la reacción se mantiene en agitación y a 0°C durante 30 minutos, al final de los cuales se deja atemperar el matraz. Se concentra a vacío la mezcla de la reacción, hasta pequeño volumen y se adiciona éter de petróleo seco, obteniéndose un precipitado, que se filtra a vacío y se lava con éter de petróleo seco, procurando que esté poco tiempo en contacto con el aire. Se obtienen 6,16 g (66%) del anhídrido de Leuchs de L-alanina. Se guarda en el congelador protegido de la humedad, donde es estable durante varios meses.

P.f.= 92° (éter etílico, desc.).¹¹⁻¹³

RMN ^1H (DMSO) ? ppm= 9,05 (1H, sa, NH); 4,46 (1H, qd, J= 7,0 Hz, J= 0,6 Hz, H-4); 1,3 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO) ? ppm= 172,4 (C-5); 151,6 (C-2); 52,8 (C-4); 16,7 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -2,7^\circ$ (6,4, dioxano).¹¹⁻¹³

***N*-BENCILOXICARBONILGLICINA.**

A 15 g (0,2 moles) de clorhidrato de glicina disueltos en 100 ml de hidróxido sódico 2N y enfriados en un baño de hielo se adicionan simultáneamente y con agitación mecánica 28,5 ml (0,2 moles) de cloroformiato de bencilo y 50 ml de hidróxido sódico 4N, poco a poco, durante 25 minutos. Se agita 10 minutos más. Los líquidos de reacción se extraen una vez con éter. La fase etérea se despreja y la fase acuosa enfriada en un baño de hielo se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta rojo congo. El precipitado se filtra a vacío, se lava con pequeñas cantidades de agua fría y se seca al aire. Se obtienen 25,75 g (62%) de benciloxycarbonilglicina prácticamente pura, que se puede recrystalizar de cloroformo.

P.f.= 119-120°C.

OXAZOLIDINA-2,5-DIONA (8).

A 21 g (0,1 moles) de *N*-benciloxycarbonilglicina disueltos en 150 ml de acetato de etilo seco se le adicionan 25 g (0,12 moles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla de la reacción se mantiene en agitación y a 0°C durante 30 minutos, al final de los cuales se deja atemperar el matraz y se filtra a vacío. El filtrado se concentra a vacío, se adiciona éter de petróleo seco obteniéndose un precipitado que se filtra a vacío y se lava con éter de petróleo seco procurando que esté poco tiempo en contacto con el aire. Para eliminar restos de PCl_5 se mezcla el precipitado obtenido con cloroformo seco hasta formar una papilla que se filtra a vacío. Se obtuvieron 7,14 g (71%) del anhídrido de Leuchs de glicina que se deseca durante tres días a vacío. Se guarda en el congelador donde es estable durante varios meses.¹⁴

(3S)-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (9).

Método A:

Una solución de 9 g (89 mmoles) de **8** en 170 ml de THF seco se añade gota a gota a una solución de 10,42 g (74 mmoles) del clorhidrato de L-alaninato de metilo y 49,5 ml (0,33 moles) de trietilamina en 190 ml de cloroformo seco a -78°C. Se agita durante 3h a -78°C y 1h a t.a. La mezcla de la reacción se filtra a vacío para eliminar el hidrocloreuro de trietilamina y los líquidos filtrados se concentran a vacío a 40°C. El residuo se disuelve en 685 ml de tolueno seco, se pone a reflujo durante 12 h con agitación. Una vez frío se deja varias horas en la nevera obteniéndose los cristales de **9** que se filtran a vacío. Los líquidos de filtrado se concentran para obtener una segunda cosecha del producto. Rendimiento: 7,81 g (81%).

Método B:

Una solución de 6,16 g (53 mmoles) de **7** en 100 ml de THF seco se añade gota a gota a una solución de 7,47 g (53 mmoles) de clorhidrato de glicinato de etilo y 29,7 ml (0,2 moles) de trietilamina en 115 ml de cloroformo seco a -78°C. Se agita durante 3 h a -78°C y 1 h a t.a. La mezcla de la reacción se filtra a vacío para eliminar el clorhidrato de trietilamina y los líquidos de filtrado se concentran a vacío a 40°C. El residuo se suspende en 350 ml de tolueno seco y se pone a reflujo durante 12 h con agitación. Una vez frío se deja varias horas en la nevera, obteniéndose los cristales de **9** que se filtran a vacío. Los líquidos de filtrado se concentran a pequeño volumen, obteniéndose una segunda cosecha del producto. Se obtuvieron 6 g (89%) de **9**, que recristaliza de etanol seco.

P.f.= 238-240°C (etanol) (desc.).^{9,10}

I.R. (KBr) ν = 1668, 1646 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO) δ ppm= 8,15 (1H, sa, NH); 7,96 (1H, sa, NH); 3,83 (1H, qt, J= 7,0 Hz, J= 1,0 Hz, H-3); 3,70 (2H, 2d, J= 1,2 Hz, H-6); 1,24 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO) δ ppm= 169,1 (C-2); 166,5 (C-5); 49,9 (C-3); 44,7 (C-6); 18,9 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -3,78° (agua).^{9,10}

(3S)-3,6-DIHIDRO-3-METIL-2,5-DIETOXIPIRAZINA (44).

A una solución de 1 g (7,4 mmoles) de **9** en 70 ml de diclorometano seco se le añaden 4 g (22 mmoles) de tetraflúorborato de trietiloxonio y 3,9 g (37 mmoles) de carbonato sódico anhidro. Se agita a temperatura ambiente, en ausencia de humedad, durante tres días. La mezcla de la reacción se vierte sobre un matraz con agua e hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El líquido siruposo obtenido se destinó sin mayor purificación a la siguiente reacción.

(1S)-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA y

(4S)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (46 y 45).

En un matraz se ponen 1,36 g (7,4 mmoles) del iminoéter **44** y 1,2 g (8,7 mmoles) de ácido antranílico. El matraz se mantiene en agitación vigorosa a 130°C en atmósfera de argón durante 2 horas y media. El crudo de la reacción se disuelve en cloroformo y se lava con amoníaco diluido. Se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo se cromatografía en columna “flash” (fase estacionaria: gel de sílice 35-70 μ m y fase móvil: acetato de etilo-metanol (95-5)). Obteniéndose 160 mg (9,5%) de **45** y 250 mg (15%) de **46**.

46,

P.f.= 216-218°C (cloroformo-metanol/hexano).

I.R. (KBr) ν = 3260,6, 2923,6, 1684, 1607 cm^{-1} .

RMN ^1H (MeOD/ CDCl_3) δ ppm= 7,95 (1H, ddd, J= 7,9 Hz, J= 1,5 Hz, J= 0,6 Hz, H-7); 7,55 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,4 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 1,2 Hz, J= 0,6 Hz, H-10); 7,25 (1H, ddd, J= 7,9 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 4,52 (1H, d, J= 18,0 Hz, H-4); 4,4 (1H, c, J= 7,0 Hz, H-1); 4,35 (1H, d, J= 18,0 Hz, H-4); 1,45 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH_3); (NH no se observa).

RMN ^{13}C (MeOD/ CDCl_3) δ ppm= 166,5 (c, J= 5,4 Hz, C-3); 160,8 (s, C-6); 151,8 (m, C-11a); 146,9 (t, J= 7,8 Hz, C-10a); 134,8 (dd, J= 162,8 Hz, J= 8,7 Hz, C-9); 127,2; 126,8; 126,4 (dd, J= 164,7 Hz, J= 8,4 Hz; dd, J= 164,0 Hz, J= 7,2 Hz; dd, J= 164,7 Hz, J= 7,6 Hz, C-7,8,10); 119,6 (dd, J= 8,0 Hz, J= 5,6 Hz, C-6a); 51,1 (dc, J= 144,0 Hz, J= 4,4 Hz, C-1); 44,2 (t, J= 145,8 Hz, C-4); 19,8 (cd, J= 130,0 Hz, J= 4,2 Hz, CH_3).

45,

P.f.= 240-243°C (cloroformo-metanol/hexano).

I.R. (KBr) ν = 3199, 3067, 2927, 1671, 1602 cm^{-1} .

RMN ^1H (MeOD/ CDCl_3) δ ppm= 8,35 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, J= 0,6 Hz, H-7); 7,91 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,73 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 1,2 Hz, J= 0,6 Hz, H-10); 7,62 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 5,40 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 4,82 (1H, d, J= 17,2 Hz, H-1); 4,50 (1H, d, J= 17,2 Hz, H-1); 1,70 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH_3); (NH no se observa).

RMN ^{13}C (MeOD/ CDCl_3) δ ppm= 169,7 (C-3); 160,1 (C-6); 148,2 (C-11a); 146,6 (C-10a); 134,7 (C-9); 127,1; 126,3; 126,2 (C-7, 8, 10); 119,8 (C-6a); 51,7 (C-4); 43,9 (C-1); 15,9 (CH_3).

4.2.1.3.- Síntesis de (4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (41).

***N*-BENCILOXICARBONIL-(*S*)-VALIL-*N*-BENCILGLICINATO DE ETILO (28).**

A una solución de 11,3 g (44,8 mmoles) de Cbz-L-valina y 10,2 g (49,2 mmoles) de DCC en 150 ml de diclorometano seco, se adicionan gota a gota, con agitación vigorosa 8,7 g (44,8 mmoles) de *N*-bencilglicinato de etilo recién destilado y se deja reaccionar durante 12 horas en ausencia de humedad. Los líquidos de reacción se filtran a vacío. La fase orgánica se lava dos veces con pequeñas porciones de HCl 1N, luego con NaHCO₃ 1N y por último con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo un sirupo turbio que pesa 17,8 g (92,7%) y aún está contaminado con trazas de DCU. Este se emplea en el siguiente paso sin mayor purificación.²³

1-BENCIL-3(S)-ISOPROPILPIPERAZINA-2,5-DIONA (31).

Una solución de 4,2 g (9,8 mmoles) de **28** en 60 ml de metanol se hidrogenan en un aparato Parr en presencia de 0,3 g de C/Pd al 10% durante 12 horas. Los líquidos se filtran a vacío a través celita y se concentran a vacío, rindiendo un sirupo que pesa 2,38 g (98%). El producto recristaliza de tolueno.²³

P.f.= 137-138°C (tolueno).

I.R. (KBr) ν = 3329, 1684, 1641 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,29 (5H, m, ArH); 6,25 (1H, s, NH); 4,74 (1H, d, J= 14,3 Hz, N-CH₂); 4,43 (1H, d, J= 14,3 Hz, N-CH₂); 3,90 (1H, m, H-3); 3,86 (1H, d, J= 17,7 Hz, H-6); 3,76 (d, 1H, J= 17,7 Hz, H-6); 2,45 (1H, sepd, J= 6,8 Hz, J= 3,3 Hz, CH(CH₃)₂); 1,01 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃); 0,86 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 166,5 (CO); 165,5 (CO); 135,1 (C-1); 128,8 (C-3',5'); 128,5 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 60,6 (C-3); 49,5 (C-6); 48,5 (CH₂-N); 33,1 (CH(CH₃)₂); 18,8 (CH₃); 16,1 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +4,3^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₁₄H₁₈O₂N₂: C, 68,27%; H, 7,37%; N, 11,37%.

Encontrado: C, 68,34%; H, 7,39%; N, 11,48%. P.m.= 246,3.

(3S)-1-BENCIL-5-ETOXI-3-ISOPROPIL-3,6-DIHI-DRO-1H-PIRAZINA-2-ONA (36).

Una solución de 1 g (4 mmoles) de **31**, 2,8 g (12 mmoles) de sal de Meerwein y 2,1 g (20 mmoles) de carbonato sódico anhidro en 40 ml de diclorometano seco se agita a temperatura ambiente en ausencia de humedad durante una noche. La mezcla de la reacción se vierte sobre 50 ml de agua y hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, empleándose el líquido siruposo obtenido sin mayor purificación en la siguiente reacción.

(4S)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHI-DRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (41).

1,1 g del crudo de **36** y 1,64 g de ácido antranílico se calientan en atmósfera de argón y con agitación vigorosa a 130°C durante 3h. El crudo de reacción se disuelve en cloroformo y se lava tres veces con amoníaco diluido en agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico

anhidro y concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 m) con fase móvil de diclorometano/acetato de etilo (9:1), obteniéndose 664 mg (47,4%) del producto deseado.

I.R. (KBr) ν = 1676, 1607 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,23 (1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8 Hz, H-7); 7,71 (1H, ddd, J = 1,5 Hz, J = 7,2 Hz, J = 8,4 Hz, H-9); 7,54 (1H, dd, J = 1,1 Hz, J = 8,4 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J = 1,1 Hz, J = 7,2 Hz, J = 8 Hz, H-8); 5,25 (1H, d, J = 7,8 Hz, H-4); 7,32 (5H, m, ArH); 4,95 (1H, d, J = 14,5 Hz, N-CH₂-Ar); 4,49 (1H, d, J = 17,2 Hz, H-1); 4,31 (1H, d, J = 14,5 Hz, N-CH₂-Ar); 4,21 (1H, d, J = 17,2 Hz, H-1); 2,14 (1H, m, CH(CH₃)₂); 0,99 3H, d, J = 7,2 Hz, CH₃); 0,97 (3H, d, J = 7,2 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,5 (C-3); 160,3 (C-6); 148,4 (C-11a); 146,9 (C-10a); 135,3 (C-1'); 134,5 (C-9); 128,9 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 126,93, 126,90, 126,7 (C-7,8,10); 120,2 (C-6a); 60,7 (C-4); 49,7 (N-CH₂-Ar); 49,5 (C-1); 31,9 (CH(CH₃)₂); 19,8 (CH₃); 18,7 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₁H₂₁O₂N₃: C, 72,60%; H, 6,09%; N, 12,10%.

Encontrado: C, 72,41%; H, 6,32%; N, 11,45%. P.m. = 347,41.

4.2.1.4.- Síntesis de (1'R,4S) y (1'S,4S)-2-1'-FENILETIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (42 y 43).

(1R)-N-1-FENETILGLICINATO DE ETILO y (1S)-N-1-FENETILGLICINATO DE ETILO (26 y 27).

A 38,67 ml (0,3 moles) de R ó S-fenetilamina disueltos en 45 ml de etanol absoluto se adicionan goteando 16,8 ml (0,15 moles) de bromoacetato de etilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo 45 min. y una vez fría se concentra a vacío a medio volumen se adiciona éter (50 ml), precipitando el bromhidrato de R-fenetilamina que se filtra a vacío. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo un líquido amarillo que se destila en horno Kugelrohr a presión reducida. Rendimiento: **26**, 19,8 g (64%) y **27**, 20 g (67%).

26 y 27,

I.R.(NaCl): 3338, 2978, 1736 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 7,32 (5H, m, fenilo); 4,12 (2H, c, $J= 7,1$ Hz, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$); 3,75 (1H, c, $J= 6,5$ Hz, CH); 3,24 (1H, d, $J= 17,4$ Hz, CH_2); 3,22 (1H, d, $J= 17,4$, CH_2); 2,16 (1H, sa, NH); 1,35 (3H, d, $J= 6,5$ Hz, CH_3); 1,2 (3H, t, $H= 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 172,6 (CO); 144,7 (C-1'); 128,6 (C-2',6'); 127,5 (C-4'); 127,2 (C-3',5'); 60,7 (CH_2); 57,8 (CH); 48,7 ($\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$); 24,3 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3}$); 14,2 (CH_3).

26, $[\alpha]_D^{25} = +61^\circ$ (2,2; cloroformo).

27, $[\alpha]_D^{25} = -61^\circ$ (2,2; cloroformo).

26, Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$: C 69,47%; H 8,20%; N 6,75%.

Encontrado: C 69,71%; H 7,97%; N 6,52%. P.m.= 207,27.

27, Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$: C 69,47%; H 8,20%; N 6,75%.

Encontrado: C 69,08%; H 8,68%; N 6,66%. P.m.= 207,27.²⁴

(1'R,1S) y (1'S,1S)-N-BENCILOXICARBONILALANIL-N-FENETILGLICINATO DE ETILO (29 y 30).

A una solución agitada de 5,4 g (24 mmoles) (3 g, 13,7 mmoles) de Cbz-L-alanina y 5 g (24 mmoles) de **26** (2,8 g, 13,7 mmoles de **27**) recientemente destilados en 50 ml (10 ml) de diclorometano anhidro se adicionan 6 g (30 mmoles) (3 g, 15 mmoles) de DCC. La reacción se agita vigorosamente una noche a t.a. en ausencia de humedad. La mezcla de reacción se filtra a vacío para eliminar la DCU formada y la fase orgánica se lava primero con una solución 1N de HCl, luego con una solución 1N de bicarbonato sódico y por último con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío obteniéndose 11,2 g (99%) (5,8 g, 99%) del péptido que se usa sin mayor purificación en la siguiente reacción.

(1'R, 3S) y (1'S, 3S)-1-(1-FENILETIL)-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (32 y 33).

Una disolución de 4,8 g (11 mmoles) de **29** (5,8 g, 14 mmoles de **30**) en 80 ml (100 ml) de metanol se hidrogena en presencia de 0,7 g (0,9 g) de C-Pd (10%) en un aparato Parr a 30 (34)

PSI durante 12 h. a t.a. Se filtran los líquidos de reacción para retirar el C-Pd y se concentran a vacío rindiendo 1,29 g (48%) (3,5 g, 99%) de un sólido que recristaliza de tolueno (diclorometano-éter, 1:9).

32,

P.f.: 114-115°C.

I.R. (KBr): 3244, 1683, 1636 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 7,30 (5H, m, ArH); 6,80 (1H, sa, NH); 5,98 (1H, c, J= 7,1 Hz, H?); 4,10 (1H, qa, J= 6,9 Hz, H-3); 3,74 (1H, d, J= 17,6 Hz, H-6); 3,42 (1H, d, J= 17,6 Hz, H-6); 1,51 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH_3); 1,48 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 166,6 (CO); 138,5 (C-1'); 128,9 (C-3',5'); 128,1 (C-4'); 127,5 (C-2',6'); 51,2 (C?); 50,4 (C-3); 44,2 (C-6); 19,9 (CH_3); 15,2 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +148^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$: C 67,22%; H 6,94%; N 12,06%.

Encontrado: C 66,69%; H 6,80%; N 11,49%. P.m.= 232,28.

33,

P.f.: 126-128°C.

I.R. (KBr): 3276, 2928, 1675, 1620 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 7,30 (5H, m, fenilo); 6,66 (1H, sa, NH); 5,99 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-1'); 4,08 (1H, qa, J= 6,9 Hz, H-3); 3,75 (1H, d, J= 17,5 Hz, CH_2); 3,43 (1H, d, J= 17,5 Hz, CH_2); 1,50 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH_3); 1,51 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 166,6 (CO); 138,4 (C-1'); 128,9 (C-2',6'); 128,2 (C-4'); 127,4 (C-3',5'); 51,3 (C-3); 50,4 (C-1'); 44,1 (CH_2); 19,9 (CH_3); 15,2 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -124^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 67,22%; H, 6,94%; N, 12,06%.

Encontrado: C, 66,81%; H, 7,36%; N, 11,64%. P.m.= 232,28.

(1'R, 3S) y (1'S, 3S)-1(1-FENILETIL)-5-ETOXI-3-METIL-3,6-DIHIDRO-1H-PIRAZIN-2-ONA (37 y 38).

Una solución de 1 g (4 mmoles) de **32** (0,5 g (2,15 mmoles) de **33**), 2,6 g (12 mmoles) (1,25 g, 6,45 mmoles) de sal de Meerwein y 2,31 g (20 mmoles) (1,14 g, 10,75 mmoles) de carbonato sódico anhidro en 40 ml (20 ml) de diclorometano seco, se agita a temperatura ambiente en ausencia de humedad durante una noche. La mezcla de la reacción se vierte sobre 50 ml (25 ml) de agua y hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, empleándose el líquido siruposo obtenido sin mayor purificación en la siguiente reacción.

(1'R,4S) y (1'S,4S)-2-(1-FENILETIL)-4-METIL-2,4-DIHI-DRO-1H-PIRAZINO[2,1-b] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (42 y 43).

El crudo de **37** (**38**) y 2,2 g (16 mmoles) (0,6 g, 4,3 mmoles) de ácido antranílico se calientan con agitación vigorosa y atmósfera de argón a 130°C durante 3h (120° 2,5h). El crudo de reacción se disuelve en cloroformo y se lava tres veces con amoníaco diluido en agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μ m) con acetato de etilo, obteniéndose 0,72 g (50%) de **42** (0,42 g, 59% de **43**).

42,

P.f.: 120-122°C (éter).

I.R. (KBr): 1693, 1654 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,21 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,69 (1H, ddd, J= 8,5 Hz, J= 7,2 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,53 (1H, dd, J= 1,1 Hz, J= 8,5 Hz, H-10); 7,42 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,2 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,32 (5H, m, ArH); 6,05 (1H, c, J= 7,0 Hz, H-1'); 5,48 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-4); 4,15 (1H, d, J= 17,0 Hz, H-1); 3,92 (1H, d, J= 17,0 Hz, H-1); 1,53 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH_3); 1,54 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,2 (C-3); 159,9 (C-6); 148,5 (C-11a); 147,2 (C-10a); 138,4 (C-1); 134,8 (C-9); 129,1 (C-3',5'); 128,3 (C-4'); 127,3 (C-2',6',10); 126,9 (C-7,8); 120,5 (C-6a); 52,3 (C-4); 50,3 (C-1'); 44,8 (C-1); 16,6 (CH_3); 15,3 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +141^\circ$ (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 72,05%; H, 5,74%; N, 12,60%.

Encontrado: C, 71,76%; H, 5,68%; N, 12,22%. P.m.= 333,38.

43,

I.R. (NaCl): 1672, 1608 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 8,24 (1H, d, J= 8 Hz, J= 1,4 Hz, H-7); 7,70 (1H, ddd, J= 8,3 Hz, J= 6,9 Hz, J= 1,4 Hz, H-9); 7,50 (1H, dd, J= 8,3 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J= 8 Hz, J= 6,9 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,27 (5H, m, ArH); 6,02 (1H, c, J= 7,0 Hz, H[?]); 5,54 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-4); 4,45 (1H, d, J= 16,6 Hz, H-1); 4,14 (1H, d, J= 16,6 Hz, H-1); 1,61 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH_3); 1,62 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 167,3 (C-3); 160,0 (C-6); 148,1 (C-11a); 147,2 (C-10a); 138,3 (C-1'); 134,7 (C-9); 129,0 (C-3',5'); 128,2 (C-4'); 127,29 (C-2',6'); 127,25 (C-10); 127,0 (C-8); 126,9 (C-7); 120,5 (C-6a); 52,2 (C-4); 50,6 (C[?]); 44,3 (C-1); 17,0 (CH_3); 15,6 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3$: C 72,05%; H 5,74%; N 12,60%.

Encontrado: C 72,50%; H 5,62%; N 12,32%. P.m.= 333,38.

4.2.1.5.- Síntesis de (1S)-2-BENCIL-1-METIL- (51), (1S)-2-BENCIL-1-ISOPROPIL- (53), (1S)-1-METIL-2-*p*-METOXIBENCIL- (52), (1S)-METIL- (46), y (1S)-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (56).

Reactivos sintetizados:

ÁCIDO 2-AZIDOBENZOICO.^{18,25}

A una solución de 5,8 g (42 mmoles) de ácido antranílico en 128 ml de HCl 6N, se le adiciona una solución de 2,3 g (33,6 mmoles) de NaNO_2 en 48 ml de agua en una sola porción. Después de agitar durante 30 min. a 0°C , la mezcla de reacción fue añadida gota a gota a una solución de 63 g (0,46 moles) de acetato sódico trihidrato y 2,3 g (35 mmoles) de azida sódica en 128 ml de agua y continuándose la agitación durante 2h a t.a. El precipitado resultante se separa por filtración a vacío y se lava dos veces con 30 ml de agua. Rendimiento: 4,7 g (67%).

P.f.= 140°C (agua).

I.R. (KBr) ? = 2821, 2648, 2126, 1693 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO) δ ppm= 13,15 (1H, s, COOH); 7,76 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=1,4$ Hz, ArH); 7,59 (1H, t, $J=8,0$ Hz, $J=7,3$ Hz, ArH); 7,35 (1H, d, $J=8,0$ Hz, ArH); 7,25 (1H, t, $J=7,6$ Hz, $J=7,4$ Hz, ArH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ ppm= 166,3 (CO); 138,6 (C-1); 132,9 (C-6); 131,0 (C-4); 124,8 (C-3); 123,8 (C-2); 120,7 (C-5).

Análisis calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3$: C, 51,49%; H, 3,06%; N, 25,74%.

Encontrado: C, 51,29%; H, 3,16%; N, 25,61%. P.m.= 163,13.

CLOURURO DE 2-AZIDOBENZOILO.^{18,25}

Se calientan 163 mg (1 mmol) de ácido 2-azidobenzoico en 1,1 ml (15 mmoles) de cloruro de tionilo a 80°C bajo atmósfera de argón durante 2h y se concentra una vez fría a baja presión para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. El residuo se disuelve en 5 ml de THF anhidro para ser usados en la siguiente reacción.

BROMURO DE N-BOC-3-INDOLILMETILO.

Se obtiene según el método descrito por Schöllkopf.²⁶

1-terc-Butiloxicarbonil-3-formilindol.

Se añaden 10 ml de KOH 1N a una solución de 3-formilindol (4,35 g, 30 mmoles) en 100 ml de THF/agua (7:3). Seguidamente se añade la solución de carbonato de tercbutilo (7,20 g, 33 mmoles) en 10 ml de THF sin que la temperatura supere 25°C. La mezcla de reacción se deja agitar 6h a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica del residuo acuoso que se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío rindiendo cristales del producto deseado.

1-terc-Butiloxicarbonil-3-hidroximetilindol.

Se suspende 1-tercbutilcarbonil-3-formilindol (3,8 g, 15,5 mmoles) en 10 ml de etanol y se le añade borohidruro sódico (1,2 g, 32 mmoles) en pequeñas porciones sin que la temperatura de reacción supere 20°C. Se mantiene la agitación durante 6h. La mezcla de reacción se evapora a vacío, el residuo se agita con 40 ml de NaOH 1N y se extrae con tres veces con 50 ml de éter cada vez. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora a vacío sometándose el residuo orgánico a alto vacío a temperatura ambiente durante 36h para eliminar pequeñas cantidades de trietoxiborano. Se obtiene el alcohol como aceite (3,8 g, 99%) y se guardan bajo atmósfera inerte en nevera.

Bromuro de *N*-boc-3-indolilmetilo.

Se añade con agitación una solución de bromo (1,6 g, 10 mmoles) en 5 ml de tetracloruro de carbono seco a una solución de trifenilfosfina (2,62 g, 10 mmoles) en 70 ml de tetracloruro de carbono seco. A continuación se añade una solución de 1-Boc-3-hidroximetilindol (2,47g, 10 mmoles) a la solución amarilla de dibromotrifenilfosforano dejando la agitación tres días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se evapora a vacío extrayendo el residuo sólido con 200 ml de hexano, se filtra y se evapora rindiendo el producto deseado en forma de cristales blancos que se deben guardar bajo atmósfera inerte en nevera, puesto que rápidamente tornan a rosados por la presencia del oxígeno atmosférico que favorece procesos de oxidación.

GRAMINA METILADA (YODURO DE 3-INDOLILMETILTRIMETILAMONIO).

Se obtiene según el método descrito por Sánchez Cebrián.²⁷

Se añade en pequeñas porciones gramina (3-dimetilaminometilindol) (1 g, 5,7 mmoles) sobre yoduro de metilo (16 ml) con agitación magnética continua hasta su disolución. La mezcla de reacción se mantiene 12 h a 0°C observándose la formación de un aceite sobre las paredes del matraz. Se decanta el exceso de yoduro de metilo (puede ser reutilizado sin necesidad de destilarlo), el residuo se disuelve en metanol caliente, se deja enfriar, y por filtración a vacío se elimina el yoduro de tetrametilamonio formado. El filtrado se concentra a vacío y se obtiene el producto crudo, que puede utilizarse sin más purificación.

4.2.1.5.a. Síntesis de **51** y **53**.

***N*-BENCIL-L-ALANINA y *N*-BENCIL-L-VALINA (**10** y **12**).**^{16,23}

Se disuelven con agitación vigorosa 0,1 mol de L-alanina (L-valina) en 50 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N. Se añaden 10,2 ml (0,1 mol) de benzaldehído recientemente destilado y se agita la reacción 15-20 minutos a una temperatura inferior o igual a 15°C. Se añaden 1,1 g (0,03 moles) de borohidruro sódico en pequeñas porciones y se agita media hora a la misma temperatura. Se repite la adición de 10,2 ml (0,1 mol) de benzaldehído y de 1,1 g de borohidruro sódico en las mismas condiciones descritas anteriormente y se deja agitando 2h. a t ? 15°C. Se lavan dos veces con éter etílico para eliminar el exceso de benzaldehído. La fase acuosa se neutraliza con HCl 1N hasta pH= 6-7, precipitando el *N*-bencilaminoácido que se recoge por filtración a vacío y se lava con pequeñas porciones de éter etílico. Rendimiento: **10**, 16,1 g (90%), **12**, 16,29 g (82%).

10,

P.f.= 255-256°C (agua).

I.R. (KBr) ? = 3421, 3031, 2934, 2852, 1617 cm⁻¹

RMN ¹H (D₂O) ? ppm= 8,03 (5H, s, ArH); 4,78 (1H, d, J= 11,6 Hz, CH₂); 4,71 (1H, d, J= 11,6 Hz, CH₂); 4,22 (1H, c, J= 6,5 Hz, CH); 2,03 (3H, d, J= 6,5 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (D_2O) ? ppm= 174,8 (CO); 131,1 (C-1'); 130,0 (C-2',6'); 129,8 (C-4'); 129,5 (C-3',5'); 57,5 (CH); 49,9 (CH_2); 15,5 (CH_3).

$[\alpha]_D^{24} = +3,9^\circ$ (1; HCl 6N).

Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: C, 67,02%; H, 7,31%; N, 7,82%.

Encontrado: C, 66,91%; H, 7,40%; N, 7,75%. P.m.= 179,12.

12,

P.f.= 275°C.

I.R. (KBr) ? = 3419, 3034, 2935, 2855, 1621 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 8,02 (5H, sa, fenilo); 4,83 (1H, d, J= 13,1 Hz, CH_2); 4,69 (1H, d, J= 13,1 Hz, CH_2); 3,94 (1H, d, J= 4,2 Hz, H2); 2,70 (1H, m, J= 7,1 Hz, J= 4,4 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,54 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH_3); 1,48 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 175,0 (CO); 130,4 (C-3',5'); 129,9 (C-4'); 129,4 (C-2',6'); 128,5 (C-1'); 67,0 (C-2); 51,0 (CH_2); 29,4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,3 (CH_3); 17,5 (CH_3).

$[\alpha]_D^{21} = +20,2^\circ$ (1; HCl 6N).

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$: C, 69,53%; H, 8,27%; N, 6,76%.

Encontrado: C, 69,23%; H, 8,20%; N, 6,80%. P.m.= 207,27.

***N*-BENCIL-L-ALANINATO DE ETILO y *N*-BENCIL-L-VALINATO DE ETILO (14 y 16).**

Clorhidratos de *N*-bencil-L-alaninato de etilo y *N*-bencil-L-valinato de etilo.²³

15,25 g (85 mmoles) de **10** (13,5 g, 65 mmoles de **12**) secos en 250 ml de etanol absoluto se calientan a reflujo con agitación vigorosa. Se hace pasar una corriente de clorhídrico gas durante 2h. (hasta que la mezcla esté saturada de ácido), al cabo de las cuales se retira la corriente y los líquidos de reacción se filtran en caliente. El filtrado se concentra a vacío rindiendo un sólido blanco. Rendimiento: 16,6 g (80%) (18,2 g, 99%).

A una disolución de 15,3 g (62 mmoles) (18,2 g, 65 mmoles) del clorhidrato en 5 ml de agua a 0°C se añaden con agitación vigorosa 20 ml de éter etílico y 8 ml de NaOH al 33% hasta pH= 7. Se agita 15 min. a 0°C, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con éter. La fase etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y concentra a vacío rindiendo 11,9 g

(91%) (13,7 g, 89%) de un líquido siruposo amarillo que se purifica por destilación en horno Kugelsrohr a presión reducida.

14,

I.R. (NaCl) ν = 3330, 2980, 2935, 1732, 1603 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,23 (5H, m, ArH); 4,18 (2H, c, J = 7,1 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3,78 (1H, d, J = 12,7 Hz, N-CH_2); 3,64 (1H, d, J = 12,7 Hz, N-CH_2); 3,35 (1H, c, J = 7 Hz, CH); 1,86 (1H, sa, NH); 1,30 (3H, d, J = 7 Hz, CH_3); 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 175,3 (CO); 139,7 (C-1'); 128,1 (C-3',5'); 128,0 (C-2',6'); 126,7 (C-4'); 60,2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 55,7 (C-2); 51,6 (CH_2); 18,8 (CH_3); 14,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

$[\alpha]_D^{25} = -34,6^\circ$ (2,8; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$: C, 69,47%; H, 8,20%; N, 6,75%.

Encontrado: C, 69,42%; H, 8,25%; N, 6,80%. P.m.= 207,27.

16,

I.R. (NaCl) ν = 2963, 1730 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,26 (5H, m, ArH); 4,17 (1H, c, J = 7,1 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3,83 (1H, d, J = 13,0 Hz, CH_2); 3,57 (1H, d, J = 13,0 Hz, CH_2); 2,98 (1H, d, J = 6,0 Hz, H-2); 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3); 1,91 (1H, h, J = 6,7 Hz, CH); 1,79 (1H, s, NH); 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 0,95 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm; 175,3 (C-1); 140,2 (C-1'); 128,38, 128,36 (C-2',6', 3',5'); 127 (C-4'); 66,6 (C-2); 60,4 (CH_2); 52,6 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 31,8 (CH); 19,4 (CH_3); 18,7 (CH_3); 14,5 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -45,4^\circ$ (2,9; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$: C, 71,39%; H, 8,92%; N, 5,94%.

Encontrado: C, 71,00%; H, 9,12%; N, 5,90%. P.m.= 235,32.

***N*-CBZ-GLICIL-*N*-BENCILALANINATO DE ETILO y *N*-CBZ-GLICIL-*N*-BENCIL VALINATO DE ETILO (18 y 20).**

A 11 g (52 mmoles) (6,7 g, 32 mmoles) de Cbz-glicina en 150 ml de diclorometano anhidro se adicionan 10,9 g (52 mmoles) (7,3 g, 35 mmoles) de DCC y 10,9 g (52 mmoles) de **14** destilado (7,5 g, 32 mmoles de **16** destilado). La reacción se deja con agitación vigorosa unas

12 horas a t.a. en ausencia de humedad. La mezcla de reacción se filtra a vacío para eliminar la DCU formada y la fase orgánica se lava primero con HCl 1N, luego con bicarbonato sódico 1N y por último con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío obteniendo 19,9 g (94%) (13,7 g, 99%) del péptido que se usa sin mayor purificación en la siguiente reacción.

(6S)-1-BENCIL-6-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (22).

Una solución de 7,3 g (18 mmoles) de **18** en 100 ml de etanol se hidrogena en presencia de 0,5 g de C-Pd (10%) en un aparato Parr a 38 PSI durante 6 h. a t.a. Se filtran los líquidos de reacción para retirar el C-Pd y se concentran a vacío rindiendo 3,7 g (92%) de un sólido blanco que recrystaliza de éter etílico.

P.f.= 175-176,5°C.

I.R. (KBr) ν = 3246, 1696, 1654 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,29 (5H, m, ArH); 6,14 (1H, s, NH); 5,21 (1H, d, J= 14,8 Hz, N-CH₂-Ar); 4,08 (1H, d, J= 17,3 Hz, H-3); 4,02 (1H, d, J= 14,8 Hz, N-CH₂-Ar); 3,98 (1H, dd, J= 17,3 Hz, J= 3,5 Hz, H-3); 3,86 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-6); 1,45 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 169,8 (CO); 164,0 (CO); 135,6 (C-1'); 129,0 (C-3',5'); 128,3 (C-4'); 128,2 (C-2',6'); 55,1 (C-6); 47,3 (CH₂); 44,9 (CH₂); 17,5 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +30^\circ$ (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para C₁₂H₁₄O₂N₂: C, 65,97%; H, 6,41%; N, 12,82%.

Encontrado: C, 65,77%; H, 6,55%; N, 12,72%. P.m.= 218,25.

(3S)1-(2-*o*-AZIDOBENZOIL)-4-BENCIL-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (47).

436 mg (2 mmoles) de **22** en 40 ml de THF anhidro a -78°C y atmósfera de argón se le añaden con agitación 0,4 ml (4 mmoles) de DMI y 6 ml de KHMDS 0,5 M en tolueno seco y se dejan reaccionar 15 min., al cabo de los cuales se añaden los 5 mmoles de cloruro de 2-azidobenzoilo disueltos en 5 ml de THF anhidro y se dejan reaccionar unos 15 min. adicionales a -78°C. Se continúa la agitación a t.a. durante 18h. Se añaden trocitos de hielo y se extraen los líquidos de reacción con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se

concentra a vacío rindiendo un crudo que se cromatografía en columna de gel de sílice (35-70 μ m) con diclorometano-acetato de etilo (9:1). Rendimiento: 611 mg (84%) de sirupo.

I.R. (KBr) ν = 2129, 1726, 1674 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,46 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz, H-4'); 7,31 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-6'); 7,30 (5H, m, ArH); 7,19 (1H, dt, J = 8,1 Hz, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, H-5'); 7,08 (1H, dd, J = 8,3 Hz, J = 1,3 Hz, H-3'); 5,32 (1H, d, J = 15,0 Hz, N-CH₂-Ar); 4,96 (1H, d, J = 17,5 Hz, CH₂); 4,20 (1H, d, J = 17,5 Hz, CH₂); 4,00 (1H, d, J = 15,0 Hz, N-CH₂-Ar); 3,96 (1H, c, J = 7,2 Hz, CH); 1,43 (3H, d, J = 7,2 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 169,0 (C-2); 168,0 (N-CO-Ar); 164,1 (C-5); 136,8 (C-2'); 135,3 (C-1'); 131,9 (C-4'); 129,3 (C-6'); 129,0 (C-3'',5''); 128,1 (C-4''); 127,9 (C-2'',6''); 127,0 (C-1'); 125,2 (C-6'); 118,1 (C-3'); 56,2 (C-3); 46,9 (N-CH₂-Ar); 46,1 (C-6); 17,1 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -78,8^\circ$ (0,27; cloroformo).

Análisis calculado para C₁₉H₁₇O₃N₅: C, 62,74%; H, 4,67%; N, 19,26%.

Encontrado: C, 62,89%; H, 4,77%; N, 19,10%. P.m. = 363,37.

(1S)-1-METIL-2-BENCIL-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (51).

Los 703 mg (1,9 mmoles) de **47** se disuelven en 10 ml de tolueno seco y 0,9 ml (3,8 mmoles) tributilfosfina y se agita a t.a. durante 48 h. bajo atmósfera de argón. Los líquidos de reacción se concentran a vacío y el crudo se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μ m) con éter etílico. Rendimiento: 442 mg (73%).

P.f. = 136-137°C (éter).

I.R. (KBr) ν = 1667, 1610 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,27 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,56 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,0 Hz, H-10); 7,48 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,0 Hz, H-8); 7,30 (5H, m, ArH); 5,36 (1H, d, J = 18,3 Hz, H-4); 5,10 (1H, d, J = 14,8 Hz, N-CH₂); 4,53 (1H, c, J = 7,1 Hz, H-1); 4,33 (1H, d, J = 14,8 Hz, N-CH₂); 4,16 (1H, d, J = 18,3 Hz, H-4); 1,46 (3H, d, J = 7,1 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 163,9 (C-3); 160,2 (C-6); 151,6 (C-11a); 147,1 (C-10a); 135,5 (C-1'); 134,6 (C-9); 128,9 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 127,1 (C-8); 126,9 (C-10); 126,7 (C-7); 119,9 (C-6a); 56,3 (C-1); 47,8 (N-CH₂); 44,4 (C-4); 19,0 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -42,8^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $C_{19}H_{17}O_2N_3$: C, 71,45%; H, 5,36%; N, 13,15%.

Encontrado: C, 70,91%; H, 5,40%; N, 13,00%. P.m.= 319,36.

(6S)1-BENCIL-6-ISOPROPILPIPERAZINA-2,5-DIONA (24).

Una disolución de 2,9 g (6,8 mmoles) de **20** en 100 ml de metanol se hidrogena en presencia de 0,5 g de C-Pd (10%) en un aparato Parr a 40 PSI durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtran los líquidos de reacción para retirar el C-Pd y se concentran a vacío rindiendo 1,8 g de crudo que se cromatografiaron en columna (gel de sílice de 35-70 μ m y diclorometano-metanol (95:5)) obteniéndose 1,3 g (80%) de sólido blanco.

P.f.= 84-85°C (éter etílico).

I.R. (KBr) ν = 3210, 1671, 1647 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm= 7,3 (5H, m, ArH); 6,83 (1H, s.a., NH); 5,41 (1H, d, J= 15 Hz, N-CH₂-Ar); 4,11 (1H, d, J= 17,5 Hz, H-3); 3,95 (1H, d, J= 17,5 Hz, H-3); 3,89 (1H, d, J= 15 Hz, CH₂-N); 3,64 (1H, d, J= 4,7 Hz, H-6); 2,24 (m, 1H, J= 6,9 Hz, J= 4,7 Hz, CH(CH₃)₂); 1,1 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃); 1,02 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm; 167,9 (C-2); 164,6 (C-5); 135,4 (C-1'); 128,8 (C-2',6'); 127,95 (C-3',5'); 127,9 (C-4'); 64,5 (C-6); 48,1 (CH₂-N); 45,1 (C-3); 31,8 (CH(CH₃)₂); 19,7 (CH₃); 17,6 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +12^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $C_{14}H_{18}O_2N_2$: C, 68,20%; H, 7,30%; N, 11,36%.

Encontrado: C, 68,16%; H, 7,45%; N, 11,25 %. P.m.= 246,3 .

(3S)1-(2-*o*-AZIDOBENZOIL)-4-BENCIL-3-ISOPROPILPIPERAZINA-2,5-DIONA (49).

A 246 mg (1 mmol) de **24** en 20 ml de THF anhidro a -78°C y atmósfera de argón se añaden con agitación 0,2 ml (2 mmoles) de DMI y 3 ml de KHMDS 0,5 M en tolueno seco y se dejan reaccionar 15 minutos, al cabo de los cuales se añaden 544 mg (3 mmoles) de cloruro de 2-azidobenzoilo en 5 ml de THF anhidro y se dejan reaccionar 15 min. adicionales a -78°C. Se continúa la agitación a t.a. durante 16 h. Se añaden trocitos de hielo y se extraen los líquidos de reacción con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío y cromatografía en columna con gel de sílice (35-70 μ m) y éter de petróleo-acetato de etilo (1:1). Rendimiento: 275 mg (70%) como sirupo.

I.R. (NaCl) ν = 2129, 1724, 1676 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,44 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz, ArH); 7,33 (3H, m, ArH); 7,25 (3H, m, ArH); 7,18 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,0$ Hz, ArH); 7,06 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,0$ Hz, ArH); 5,57 (1H, d, $J = 14,9$ Hz, N-CH₂-Ar); 4,89 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6); 4,26 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6); 3,85 (1H, d, $J = 14,9$ Hz, N-CH₂-Ar); 3,70 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-3); 2,27 (1H, m, $J = 6,9$ Hz, $J = 6,0$ Hz, CH(CH₃)₂); 1,06 (3H, d, $J = 6,9$ Hz, CH₃); 1,02 (3H, d, $J = 6,9$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,2 (C-2); 167,2 (C-5); 164,5 (benzoílo); 136,6 (C-1'); 135,3 (C-1''); 131,9; 129,2; 128,39; 128,3; 128,1; 125,2; 118,0; 65,9 (C-3); 48,4 (CH₂); 46,7 (C-6); 32,4 (CH(CH₃)₂); 20,0 (CH₃); 18,6 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -108,3^\circ$ (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₁H₂₁O₃N₅: C, 64,38%; H, 5,36%; N, 17,88%.

Encontrado: C, 64,03%; H, 5,42%; N, 17,75%. P.m.= 391,42.

(1S)-1-ISOPROPIL-2-BENCIL-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (53).

275 mg (0,7 mmoles) de **49** se disuelven en 8 ml de tolueno seco y 2,8 ml (11 mmoles) de tributilfosfina y se calientan a reflujo durante 4,5 h. bajo atmósfera de argón. Los líquidos de reacción se concentran a vacío y el crudo se cromatografía (gel de sílice 35-70 μm y éter etílico). Rendimiento: 195 mg (80%) de un sirupo amarillo.

I.R. (NaCl) $\nu = 1676, 1608 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,24 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, $J = 8,1$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,4$ Hz, H-9); 7,57 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-10); 7,46 (1H, dtd, $J = 8$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-8); 7,21 (5H, m, ArH); 5,54 (1H, d, $J = 15$ Hz, N-CH₂-Ar); 5,26 (1H, d, $J = 18,6$ Hz, H-4); 4,31 (1H, d, $J = 18,6$ Hz, H-4); 4,20 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, H-1); 4,03 (1H, d, $J = 15$ Hz, N-CH₂-Ar); 2,28 (1H, oct, $J = 6,8$ Hz, CH(CH₃)₂); 1,14 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, CH₃); 0,95 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 164,3 (C-3); 160,4 (C-6); 149,5 (C-11a); 146,7 (C-10a); 135,2 (C-1'); 134,6 (C-9); 128,8 (C-3',5'); 128,0 (C-4'); 127,9 (C-2',6'); 127,2 (C-10); 127,1 (C-8); 126,7 (C-7); 119,8 (C-6a); 65,9 (C-1); 49,5 (N-CH₂-Ar); 45,2 (C-4); 33,7 (CH(CH₃)₂); 20,1 (CH₃); 18,9 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -82,5^\circ$ (0,27; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₁H₂₁O₂N₃: C, 72,53%; H, 6,04%; N, 12,08%.

Encontrado: C, 72,65%; H, 5,93%; N, 11,98%. P.m.= 347,41.

4.2.1.5.b. Síntesis de 52 y 46.

N-p-METOXIBENCIL-L-ALANINA (11).

Se disuelven con vigorosa agitación 8,9 g (0,1 mol) de L-alanina en 50 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N. Se añaden 12,1 ml (0,1 mol) de *p*-metoxibenzaldehído recientemente destilados y se agitan unos 15-20 minutos a una temperatura igual o inferior a 15°C. Se añaden 1,14 g (0,03 moles) de borohidruro sódico en pequeñas porciones y se agita media hora a la misma temperatura. Se repite la adición de 12,1 ml (0,1 mol) de *p*-metoxibenzaldehído y se dejan reaccionar 15-20 minutos al cabo de los cuales se adicionan 1,14 g de borohidruro sódico en las condiciones anteriormente descritas y se deja agitando 2h. a T ? 15°C. Se lava dos veces con éter etílico para eliminar el exceso de *p*-metoxibenzaldehído. La fase acuosa se neutraliza con HCl 1N hasta pH= 6-7, precipitando el N-bencilaminoácido que se recoge por filtración a vacío y se lava con pequeñas porciones de éter etílico. Rendimiento: 12,4 g (59%).

P.f.= 243-244°C (agua).

I.R. (KBr) ? = 3004, 2938, 2842, 2364, 1615, 1563, 1519 cm⁻¹.

RMN ¹H (D₂O) ? ppm= 8,00 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-2',6'); 7,62 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-3',5'); 4,74 (2H, "t", J= 14,5 Hz, N-CH₂); 4,43 (3H, s, CH₃O); 4,24 (1H, c, J= 6,9 Hz, CH); 2,06 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (D₂O) ? ppm= 175,2 (COOH); 159,8 (C-4'); 131,7 (C-2',6'); 123,7 (C-1'); 114,7 (C-3',5'); 57,2 (CH); 55,5 (CH₃O); 49,9 (CH₂); 15,5 (CH₃).

[?]_D²⁵ = +0,2° (1; agua).

Análisis calculado para C₁₁H₁₅O₃N: C, 63,08%; H, 7,16%; N, 6,69%.

Encontrado: C, 62,88%; H, 7,15%; N, 6,65%. P.m.= 209,24.

***N-p*-METOXIBENCIL-L-ALANINATO DE ETILO (15).**

Clorhidrato de *N-p*-metoxibencil-L-alaninato de etilo.

14,3 g (68 mmoles) de **11** secos en 300 ml de etanol absoluto y se ponen a reflujo con vigorosa agitación. Se hace pasar una corriente de clorhídrico gas durante 2h., al cabo de las cuales se retira la corriente y los líquidos de reacción se dejan en reflujo otras 2h., tras las cuales se filtran en caliente los líquidos de reacción. El filtrado se concentra a vacío rindiendo un sólido blanco. Rendimiento: 23,1 g (99%).

A una disolución de 16,2 g (59 mmoles) del clorhidrato en 6,4 ml de agua a 0°C se añaden con vigorosa agitación 25,7 ml de éter etílico y 10,3 ml de NaOH al 33% hasta pH= 7. Se agita 20 min. a 0°C, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con éter. La fase etérea se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo 8,8 g (62%) de un líquido siruposo amarillo que se purifica por destilación en horno Kugelsrohr a presión reducida.

I.R. (NaCl) ν = 2979, 2935, 2835, 1731, 1612, 1586, 1513 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz, H-2',6'); 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz, H-3',5'); 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3,76 (3H, s, CH_3O); 3,70 (1H, d, J = 12,5 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,57 (1H, d, J = 12,5 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,33 (1H, c, J = 7,0 Hz, CH); 1,81 (1H, sa, NH); 1,27 (3H, d, J = 7 Hz, CH_3); 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 175,7 (CO); 158,7 (C-4'); 131,8 (C-1'); 129,4 (C-2',6'); 113,7 (C-3',5'); 60,6 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 55,8 (CH); 55,2 (CH_3O); 51,3 (CH_2); 19,1 (CH_3); 14,2 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -31^\circ$ (2,9; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$: C, 65,74%; H, 8,00%; N, 5,89%.

Encontrado: C, 65,48%; H, 8,05%; N, 5,71%. P.m.= 237,29.

***N*-CBZ-GLICIL-*N-p*-METOXIBENCILALANINATO DE ETILO (19).**

A 9,3 g (44,4 mmoles) de Cbz-glicina en 150 ml de diclorometano anhidro se adicionan con agitación 9,7 g (44,5 mmoles) de DCC y 10,58 g (44,6 mmoles) de **15** destilado. La reacción se deja con agitación vigorosa unas 12 h. a t.a. en ausencia de humedad. La mezcla de reacción se filtra a vacío para eliminar la DCU formada y la fase orgánica se lava primero con una solución 1N de HCl, luego con una solución 1N de bicarbonato sódico y por último con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío obteniéndose 17,2 g (93%) del péptido que se usa sin mayor purificación en la siguiente reacción.

(6S)-6-METIL-1-*p*-METOXIBENCILPIPERAZINA-2,5-DIONA (23).

Una solución de 11,8 g de **19** en 140 ml de metanol se hidrogena en presencia de 1 g de C-Pd (10%) en un aparato Parr a 32 PSI durante 12 h. a t.a. Se filtran los líquidos de reacción para retirar el C-Pd y se concentran a vacío. El residuo se calienta a reflujo en 60 ml de tolueno una noche, se concentra a vacío rindiendo un sólido blanco que pesa 5,3 g (73%) y recristaliza de metanol:hexano.

P.f.= 145-146°C (metanol:hexano).

I.R. (KBr) ν = 2931, 1692, 1655 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,16 (2H, d, J= 8,6 Hz, H-2',6'); 6,83 (2H, d, J= 8,6 Hz, H-3',5'); 6,53 (1H, sa, NH); 5,11 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂); 4,07 (1H, d, J= 17,2 Hz, H-3); 3,98 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂); 3,96 (1H, d, J= 17,2 Hz, H-3); 3,81 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-6); 3,77 (3H, s, CH₃O); 1,40 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 169,9 (CO); 163,9 (CO); 159,5 (C-4'); 129,8 (C-2',6'); 127,6 (C-1'); 114,4 (C-3',5'); 55,4 (CH₃O); 54,8 (CH); 46,8 (CH₂); 45,0 (CH₂); 17,5 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₁₃H₁₆O₃N₂: C, 62,83%; H, 6,44%; N, 11,27%.

Encontrado: C, 62,57%; H, 6,69%; N, 11,10%. P.m.= 248,28.

(3S)1-(2-*o*-AZIDOBENZOIL)-4-*p*-METOXIBENCIL-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (48).

A 248 mg (1 mmol) de **23** en 20 ml de THF anhidro a -78°C y atmósfera de argón se le añaden 0,2 ml (2 mmoles) de DMI, se agita un minuto, y se añaden 3 ml de KHMDs 0,5 M en tolueno seco y se dejan reaccionar 15 min., al cabo de los cuales se añaden 544 mg (3 mmoles)

de cloruro de 2-azidobenzoilo en 5 ml de THF anhidro y se dejan reaccionar 15 min. adicionales a -78°C. Se continúa la agitación a t.a. durante 16,5h. Se añaden trocitos de hielo y se extraen los líquidos de reacción con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo un crudo que se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μ m) con éter de petróleo-acetato de etilo (4:6). Rendimiento: 300 mg (76%) de un sirupo amarillo.

I.R. (NaCl) ν = 2128, 1725, 1675 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,41 (1H, ddd, J= 8,0, J= 7,6 Hz, J= 1,3 Hz, H-4''); 7,35 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,3 Hz, H-6''); 7,18 (2H, d, J= 8,6 Hz, H-2',6'); 7,14 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,6 Hz, J= 0,9 Hz, H-5''); 7,03 (1H, d, J= 8,0 Hz, H-3''); 6,84 (2H, d, J= 8,6 Hz, H-3',5'); 5,21 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂); 4,9 (1H, d, J= 17,4 Hz, H-6); 4,15 (1H, d, J= 17,4 Hz, H-6); 3,92 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-3); 3,90 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂); 3,74 (3H, s, CH₃O); 1,38 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,9 (C-5); 167,7 (C-2); 163,7 (N-CO-Ar); 159,3 (C-1''); 136,5 (C-1'); 131,9 (C-6''); 129,3 (C-3',5'); 129,2 (C-4''); 127,6 (C-2''); 127,1 (C-4'); 124,9 (C-5''); 117,9 (C-3''); 114,3 (C-2',6'); 55,7 (C-2); 55,1 (CH₃O); 46,1 (N-CH₂); 45,9 (C-6); 16,9 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -78^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₁₉H₁₇O₃N₅: C, 62,74%; H, 4,67%; N, 19,26%.

Encontrado: C, 62,89%; H, 4,77%; N, 19,10%. P.m.= 363,37.

(1S)-1-METIL-2-*p*-METOXIBENCIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (52).

300 mg (0,76 mmoles) del producto se calientan a reflujo en 8 ml de tolueno seco con 2,45 ml (0,63 mmoles) de tributilfosfina se calientan a reflujo con agitación 3h. bajo atmósfera de argón. Los líquidos de reacción se concentran a vacío y el crudo se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μ m) con fase móvil primero de éter de petróleo para eliminar el óxido de tributilfosfina y después de éter etílico. Rendimiento: 132 mg (63%).

I.R. (NaCl) ν = 1676,5, 1610, 1247,6 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,26 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,2 Hz, H-8); 7,22 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-2',6'); 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-3',5'); 5,35 (1H, d, J = 18,3 Hz, H-4); 5,01 (1H, d, J = 14,6 Hz, N-CH₂); 4,53 (1H, c, J = 7,0 Hz, H-1); 4,31 (1H, d, J = 14,6 Hz, N-CH₂); 4,22 (1H, d, J = 18,3 Hz, H-4); 3,77 (3H, s, CH₃O); 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 163,9 (C-3); 160,3 (C-6); 159,5 (C-4'); 151,8 (C-11a); 147,2 (C-10a); 134,7 (C-9); 129,9 (C-2',6'); 127,6 (C-1'); 127,2 (C-8); 127,0 (C-10); 126,8 (C-7); 120,0 (C-6a); 114,4 (C-3',5'); 56,2 (C-1); 55,3 (CH₃O); 47,4 (N-CH₂); 44,5 (C-4); 19,1 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -66^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₀H₁₉O₃N₃: C, 68,69%; H, 5,43%; N, 12,02%.

Encontrado: C, 68,81%; H, 5,44%; N, 12,19%. P.m. = 349,38.

(3S)-1-*o*-AZIDOBENZOIL-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (54).

A una solución de 351 mg (0,25 mmoles) de **48** en 8,9 ml de acetonitrilo y 3,5 ml de agua, se le adicionan 1g (2 mmoles) de nitrato céricoamónico (CAN) y se mantiene en vigorosa agitación durante 1h 10' a t.a. El aislamiento se realiza adicionando 20 ml de cloroformo a la mezcla de reacción, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice (35-70 μm) con acetato de etilo-éter de petróleo (1:1) obteniéndose 162 mg (67%) de **54**.²⁸

P.f. = 155-157°C (éter)

I.R. (KBr) ν = 3424, 2133, 1692 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 7,48 (1H, ddd, J = 7,9 Hz, J = 6,4 Hz, J = 1,6 Hz, H-4'); 7,37 (1H, dd, J = 7,7 Hz, J = 1,6 Hz, H-2'); 7,33 (1H, sa, NH); 7,20 (1H, ddd, J = 7,7 Hz, J = 6,4 Hz, J = 1 Hz, H-3'); 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz, H-5'); 4,64 (1H, d, J = 17,7 Hz, H-6); 4,38 (1H, d, J = 17,7 Hz, H-6); 4,2 (1H, dc, J = 6,9 Hz, J = 1,4 Hz, H-3); 1,5 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 168,6 (C-2); 168,1 (C-5); 166,8 (N-CO-Ar); 136,5 (C-1'); 131,7 (C-4'); 128,8; 128,0 (C-2'); 124,9; 118,1; 51,7 (CH); 46,4 (CH₂); 17,9 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₁₂H₁₁O₃N₅: C, 52,74%; H, 4,02%; N, 25,64%.

Encontrado: C, 52,19%; H, 4,17%; N, 23,29%. P.m.= 273,25.

(1S)-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (46).

819 mg (3 mmoles) de **54** y 1 ml (4,5 mmoles) de tributilfosfina en 10 ml de tolueno seco se dejan en agitación unas 72 horas bajo atmósfera de Argón a t.a. Los líquidos de reacción se concentraron a vacío y el crudo obtenido se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μ m) con acetato de etilo, obteniéndose 548 mg (79%) de un sólido béis.

Los datos experimentales fueron idénticos al producto obtenido vía oxazolidinodiona (**46**, pág. 134).

4.2.1.5.c. Síntesis de 56.

***N-p*-METOXIBENCIL-L-VALINA (13).**

Se disuelven con vigorosa agitación 11,7 g (0,1 mol) de L-valina en 50 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N. Se añaden 12,1 ml (0,1 mol) de *p*-metoxibenzaldehído recientemente destilados y se agita la reacción 15-20 minutos a T ? 15°C. Se añaden 1,14 g (0,03 moles) de borohidruro sódico en pequeñas porciones y se agita media hora a la misma temperatura. Se repite la adición de 12,1 ml (0,1 mol) de *p*-metoxibenzaldehído y de 1,14 g de borohidruro sódico en las mismas condiciones anteriormente descritas y se dejan reaccionar 2h. a T ? 15°C. Se lava dos veces con éter etílico. La fase acuosa se neutraliza con

HCl 1N hasta pH= 6-7, precipitando el N-*p*-metoxibencilaminoácido que se recoge por filtración a vacío y se lava con pequeñas porciones de éter etílico. Rendimiento: 18 g (76%).

P.f.= 205°C

I.R. (KBr) ν = 2963, 1602 cm^{-1} .

RMN ^1H (D_2O) δ ppm= 7,70 (2H, d, J= 8,7 Hz, H-2',6'); 7,35 (2H, d, J= 8,7 Hz, H-3',5'); 4,44 (1H, d, J= 13 Hz, CH_2); 4,28 (1H, d, J= 13 Hz, CH_2); 4,17 (3H, s, CH_3O); 3,58 (1H, d, J= 4,4 Hz, H-2); 2,38 (1H, m, J= 6,9 Hz, J= 4,4 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,29 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH_3); 1,23 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (D_2O) δ ppm= 166,2 (COOH); 159,4 (C-4'); 131,6 (C-2',6'); 125,8 (C-1'); 114,6 (C-3',5'); 67,4 (C-2); 55,5 (CH_3O); 50,6 (CH_2); 29,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,5 (CH_3); 17,8 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$ (1,1; HCl 1N).

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$: C, 65,74%; H, 8,00%; N, 5,89%.

Encontrado: C, 65,57%; H, 8,22%; N, 5,93%. P.m.= 237,29.

***N-p*-METOXIBENCIL-L-VALINATO DE ETILO (17).**

Clorhidrato de *N-p*-metoxibencil-L-valinato de etilo.

17,26 g (72 mmoles) de **13** secos en 300 ml de etanol absoluto se ponen a reflujo con vigorosa agitación. Se hace pasar una corriente de clorhídrico gas durante 2h, al cabo de las cuales se retira la corriente y los líquidos de reacción se dejan en reflujo otras dos horas, tras las cuales se filtran en caliente. El filtrado se concentra a vacío rindiendo un sólido blanco. Rendimiento: 16,5 g (76%).

A una disolución de 16,5 g del clorhidrato en 4 ml de agua a 0°C se añaden con vigorosa agitación 16 ml de éter etílico y 6,4 ml de NaOH al 33% hasta pH= 7. Se agita 20 min. a 0°C, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con éter. La fase etérea se seca con

sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo 11,2 g (78%) de un líquido siruposo amarillo que se purifica por destilación en horno Kugelrohr a presión reducida.

I.R.(NaCl) ν = 2962, 1729, 1248 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,22 (2H, d, J= 8,6 Hz, H-2',6'); 6,81 (2H, d, J= 8,6 Hz, H-3',5'); 4,17 (1H, c, J= 7,1 Hz, CH_2O); 3,75 (3H, s, CH_3O); 3,73 (1H, d, J= 12,8 Hz, N- CH_2); 3,49 (1H, d, J= 12,8 Hz, N- CH_2); 2,95 (1H, d, J= 6 Hz, H-2); 1,88 (1H, m, J= 6,7 Hz, J= 6,0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,78 (1H, sa, NH); 1,25 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH_3CH_2); 0,91 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH_3); 0,90 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 175,1 (C-1); 158,5 (C-1'); 132,1 (C-4'); 129,3 (C-2',6'); 113,5 (C-3',5'); 66,2 (C-2); 60,1 (CH_2O); 55,0 (CH_3O); 51,7 (N- CH_2); 31,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,1 (CH_3); 18,5 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -40,7^\circ$ (2,86; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$: C, 67,83%; H, 8,66%; N, 5,27%.

Encontrado: C, 67,21%; H, 8,48%; N, 5,18%. P.m.= 265,35.

***N*-CBZ-GLICIL-*N*-*p*-METOXIBENCILVALINATO DE ETILO (21).**

A 5,7 g (21,4 mmoles) de **17** destilado en 80 ml de diclorometano anhidro se adicionan con agitación 4,48 g (21,4 mmoles) de Cbz-glicina y 4,8 g (23 mmoles) de DCC. La reacción se deja con agitación vigorosa 12 horas a t.a. en ausencia de humedad. La mezcla de reacción se filtra a vacío para eliminar la DCU formada y la fase orgánica se lava primero con una solución 1N de HCl, luego con una solución 1N de bicarbonato sódico y por último con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío obteniéndose 10,3 g (99%) del péptido que se usa sin mayor purificación en la siguiente reacción.

(2*S*)-2-ISOPROPIL-1-*p*-METOXIBENCILPIPERAZINA-2,5-DIONA (25).

Una solución de 10,3 g de **21** en 100 ml de metanol se hidrogena en presencia de 1,1 g de C-Pd (10%) en un aparato Parr a 35 PSI durante 12 h. a t.a. ambiente. Se filtran los líquidos de

reacción para retirar el C-Pd y se concentran a vacío, rindiendo un sirupo que se cromatografía en columna (sílice 60) con acetato de etilo obteniéndose 4,6 g (76%) de un sólido blanco.

P.f.= 108-110°C.

I.R.(KBr) ν = 2963, 2932, 1654, 1245 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,13 (2H, d, J= 8,6 Hz, H-2',6'); 6,82 (2H, d, J= 8,7 Hz, H-3',5'); 6,61 (1H, sa, NH); 5,34 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂); 4,10 (1H, d, J= 17,5 Hz, J= 4,1 Hz, H-3); 3,98 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂-Ar); 3,96 (1H, d, J= 17,4 Hz, H-3); 3,77 (3H, s, CH₃O); 3,63 (1H, d, J= 4,9 Hz, H-6); 2,22 (1H, m, J= 6,9 Hz, J= 4,9 Hz, CH(CH₃)₂); 1,08 (3H, d, J= 7 Hz, CH₃); 1,01 ((3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,7; 164,5; 159,4 (C-1'); 129,7 (C-2',6'); 127,5 (C-4'); 114,4 (C-3',5'); 64,3 (C-6); 55,4 (CH₃O); 47,8 (CH₂); 45,4 (CH₂); 31,9 (CH(CH₃)₂); 19,9 (CH₃); 17,7 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -9^\circ$ (0,24; cloroformo).

Análisis calculado para C₁₅H₂₀O₃N₂: C, 65,13%; H, 7,23%; N, 10,13%.

Encontrado: C, 64,90%; H, 7,34%; N, 10,34%. P.m.= 276,33.

(3S)-1-*o*-AZIDOBENZOIL-3-ISOPROPIL-4-*p*-METOXIBENCILPIPERAZINA-2,5-DIONA (50).

A una solución agitada de 1,3 g (4,7 mmoles) de **25** en 90 ml de THF anhidro a -78°C y con atmósfera de argón se le añaden 0,95 ml (9,5 mmoles) de DMI se agita y se añaden 14 ml de KHMDS 0,5 M en tolueno seco y se dejan reaccionar 10 min., al cabo de los cuales se añaden 2,2 g (12 mmoles) de cloruro de 2-azidobenzoilo en 5 ml de THF anhidro y se dejan reaccionar 10 minutos más a -78°C. Se continúa la agitación a t.a. 20,5h. Se añaden trocitos de hielo y se extraen los líquidos de reacción con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo un crudo que se cromatografía en columna (gel de sílice de 35-70 m) con éter de petróleo-acetato de etilo (1:1). Rendimiento: 1,7 g (86%) de un sirupo amrillo.

I.R.(NaCl) ν = 2129, 1718, 1675, 1249 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 7,43 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 6,5 Hz, J= 1,5 Hz, H-4''); 7,34 (1H, dd, J= 7,7 Hz, J= 1,5 Hz, H-6''); 7,17 (2H, d, J= 8,9 Hz, H-2',6'); 7,16 (1H, ddd, J= 7,7 Hz, J= 6,5 Hz, J= 0,9 Hz, H-5''); 7,05 (1H, dd, J= 8 Hz, J= 0,9 Hz, H-3''); 6,85 (2H, d, J= 8,7 Hz, H-3',5'); 5,51 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂); 4,86 (1H, d, J= 17,8 Hz, H-6); 4,24 (1H, d, J= 17,8 Hz,

H-6); 3,76 (3H, s, CH₃O); 3,69 (1H, d, J= 6,0 Hz, H-3); 2,25 (1H, m, J= 6,9 Hz, J= 6,0 Hz, CH(CH₃)₂); 1,06 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃); 1,01 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 168,2 (C-2); 167,3 (C-5); 164,4 (benzoilo); 159,6 (C-4'); 136,6 (C-1'); 131,9; 129,6 (C-2',6'); 129,2; 128,3; 127,2; 125,2; 118,0; 114,5 (C-3',5'); 65,4 (C-3); 55,3 (CH₃O); 47,8 (CH₂); 46,8 (CH₂); 32,4 (CH(CH₃)₂); 20,0 (CH₃); 18,6 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -123° (0,27; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₂H₂₃O₄N₅: C, 62,64%; H, 5,45%; N, 16,60%.

Encontrado: C, 62,59%; H, 5,28%; N, 16,25%. P.m.= 421,45.

(3S)-1-*o*-AZIDOBENZOIL-3-ISOPROPILPIPERAZINA-2,5-DIONA (55).

A una solución de 1,61 g (3,82 mmoles) de **50** en 38 ml de acetonitrilo y 15 ml de agua, se le adicionan 8,37 g (15,3 mmoles) de nitrato céricoamónico (CAN) y se mantiene en vigorosa agitación durante 35 min. a t.a. El aislamiento se realiza adicionando 30 ml de cloroformo a la mezcla de reacción, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna flash con fase estacionaria de gel de sílice de 60 mm y fase móvil de acetato de etilo-éter de petróleo (1:1) obteniéndose 965 mg (84%) del producto deseado.

P.f.= 115-117°C.

I.R.(NaCl) ν = 2966, 2129, 1686 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,42 (1H, d, J= 2,3 Hz, NH); 7,32 (1H, ddd, J= 8,3 Hz, J= 7 Hz, J= 1,5 Hz, H-4''); 7,22 (1H, dd, J= 7,8 Hz, J= 1,5 Hz, H-6''); 7,04 (1H, ddd, J= 7,8 Hz, J= 7 Hz, J= 0,9 Hz, H-5''); 7,01 (1H, dd, J= 8,3 Hz, J= 0,9 Hz, H-3''); 4,42 (1H, d, J= 17,9 Hz, H-6); 4,24 (1H, d, J= 17,9 Hz, H-6); 3,80 (1H, d, J= 4,4 Hz, H-3); 2,20 (1H, m, J= 7,0 Hz, J= 6,8 Hz, J= 4,4 Hz, CH(CH₃)₂); 0,93 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH₃); 0,85 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,4 (C-2); 168,0 (C-5); 167,4 (benzoilo); 136,5 (C-1'); 131,6 (C-4'); 128,6 (C-2',6'); 124,9; 118,2; 61,7 (C-3); 46,2 (C-6); 32,4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,9 (CH_3); 18,7 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -86,4^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_5$: C, 55,75%; H, 4,97%; N, 23,23%.

Encontrado: C, 55,46%; H, 4,95%; N, 23,08%. P.m.= 301,30.

(1S)-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (56).

890 mg (2,9 mmoles) de **55** y 1 ml (4,4 mmoles) de tributilfosfina en 10 ml de tolueno seco se dejan en agitación unas 72 horas bajo atmósfera de Argón a t.a. Los líquidos de reacción se concentraron a vacío y el crudo obtenido se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μm) con acetato de etilo, obteniéndose 603 mg (80%) de un sólido béis.

P.f.= 171°C .

I.R. (KBr) ν = 1667,6, 1604,6 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO) δ ppm= 8,86 (1H, d, $J = 3,8$ Hz, NH); 8,13 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, H-7); 7,83 (1H, ddd, $J = 8,4$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,4$ Hz, H-9); 7,65 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,1$ Hz, H-10); 7,53 (1H, ddd, $J = 8$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,1$ Hz, H-8); 4,63 (1H, d, $J = 18,1$ Hz, H-4); 4,40 (1H, d, $J = 18,1$ Hz, H-4); 4,13 (1H, dd, $J = 6,3$ Hz, $J = 4,1$ Hz, H-1); 2,27 (1H, m, $J = 6,9$ Hz, $J = 6,7$ Hz, $J = 6,3$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,94 (3H, d, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 0,91 (3H, d, $J = 6,7$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO) δ ppm= 165,2 (C-3); 159,8 (C-6); 151 (C-11a); 146,7 (C-10a); 134,6 (C-9); 126,9, 126,8, 126,0 (C-7,8,10); 119,4 (C-6a); 60,7 (C-1); 44,4 (C-4); 33,6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,2 (CH_3); 17,6 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -26^\circ$ (0,28, DMSO).

Análisis, calculado para $C_{14}H_{15}O_2N_3$: C, 65,29%; H, 5,82%; N, 16,32%.
Encontrado: C, 64,87%; H, 6,06%; N, 16,08%. P.m.= 257,29.

4.2.2.- Estudios de reactividad de derivados de 2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.

4.2.2.1.- Estudios de reactividad de 39 y 40.

4.2.2.1.a.1. Con derivados halogenados.

Síntesis de 57-59 y 61.

(±)(1*R**,4*R**)-1-*alquil*-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas.

Método general:

Una solución de 1 equivalente de **39** en 15 ml de THF anhidro se agita a -78°C con 1,3 equivalentes de BuLi y atmósfera de argón durante 1 hora en un aparato Schlenk. Se adiciona 1 equivalente del derivado halogenado (yoduro de metilo, bromuro de alilo o bromuro de bencilo) y se deja a -78°C durante una noche. Se para la reacción con trocitos de hielo y agua y se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo se cromatografía en columna “flash” de gel de sílice 40-60 μ m.

(±)(1*R**,4*R**)-2-BENCIL-1,4-DIMETIL-2,4-DIHI-DRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**57**).

Fase móvil: acetato de etilo-éter de petróleo (7:3), rendimiento: 254 mg (49%).

P.f.= 176-178°C (acetato de etilo-hexano).

I.R. (KBr) ν 1684, 1659 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,22 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-7); 7,69 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,52 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, J= 0,6 Hz, H-10); 7,42 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7,3 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,26 (5H, m, fenilo); 5,39 (1H, c, J= 7,0 Hz, H-4); 5,30 (1H, d, J= 15,0 Hz, CH₂-N); 4,53 (1H, c, J= 7,0 Hz, H-1); 4,13 (1H, d, J= 15,0 Hz, CH₂-N); 1,73 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH₃-4); 1,63 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH₃-1).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,2 (C-3); 160,4 (C-6); 151,7 (C-11a); 147,4 (C-10a); 135,6 (C-1'); 134,8 (C-9); 128,9 (C-3'-5'); 128,3 (C-2'-6'); 128,1 (C-4'); 126,9; 126,7; 126,6 (C-7,8, 10); 120,1 (C-6a); 55,8 (C-1); 52,2 (C-4); 47,6 (CH₂-N); 21,4 (CH₃); 19,2 (CH₃).

Análisis, calculado para C₂₀H₁₉O₂N₃: C, 72,07%; H, 5,7%; N, 12,61%.

Encontrado: C, 71,79%; H, 5,96%; N, 12,26%. P.m.= 333,39.

(±)(1*R,4*R**)-1-ALIL-2-BENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]**

QUINAZOLINA-3,6-DIONA (58).

Fase móvil: acetato de etilo-éter de petróleo (1:1), rendimiento: 136 mg (24%).

P.f.= 119-121°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\bar{\nu}$ = 1686, 1649 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,25 (1H, dd, J= 7,9 Hz, J= 1,2 Hz, H-7); 7,71 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,55 (1H, dd, J= 8,2 Hz, J= 0,6 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J= 7,9 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,24 (5H, m, ArH); 5,85 (1H, ddt, J= 16,8 Hz, J= 10,1 Hz, J= 7,3 Hz, H-2'); 5,45 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 5,4 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-4); 5,17 (1H, dd, J= 10,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-3'); 5,13 (1H, ddd, J= 16,8 Hz, J= 2,7 Hz, J= 1,5 Hz, H-3'); 4,54 (1H, t, J= 6,6 Hz, H-1); 4,14 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 2,80 (2H, t, J= 7,0 Hz, CH₂-1'); 1,79 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,2 (C-3); 160,3 (C-6); 150 (C-11a); 147 (C-10a); 135,2 (C-1'); 134,6 (C-9); 132,3 (C-2'alilo); 128,9 (C-3'-5'); 128,3 (C-2'-6'); 128,1 (C-4'); 127; 126,9; 126,6 (C-7, 8, 10); 120,2 (C-6a); 119,7 (C-3'alilo); 59,9 (C-1); 52,4 (C-4); 48,3 (CH₂-N); 40,6 (C-1'alilo); 19,6 (CH₃).

Análisis, calculado para C₂₂H₂₁O₂N₃: C, 73,52%; H, 5,89%; N, 11,69%.

Encontrado: C, 73,14%; H, 5,67%; N, 11,60%. P.m.= 359,43.

(±)(1*R,4*R**)-1,2-DIBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]**

QUINAZOLINA-3,6-DIONA (59).

Fase móvil: acetato de etilo-éter de petróleo (1:1), rendimiento: 150 mg (23,4%).

P.f.= 185-186°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\bar{\nu}$ = 1680, 1668 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,25 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,55 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,28 (3H, m, ArH); 7,11 (2H, m, ArH); 5,48 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 5,27 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-4); 4,75 (1H, dd, J= 7,1 Hz, J= 4,9 Hz, H-1); 3,50 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 3,45 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 4,8 Hz, CH₂-1); 3,33 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 7,1 Hz, CH₂-1); 1,2 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,4 (C-3); 160,4 (C-6); 150,4 (C-11a); 147,2 (C-10a); 135,7* (C-1'); 135,3* (C-1''); 134,8 (C-9); 129,9* (C-3'-5'); 129,3* (C-3''-5''); 129,1 (C-2'-6'); 128,5 (C-2'',

6"); 127,9* (C-4'); 127,6* (C-4"); 127,1; 127,0; 126,9 (C-7, 8, 10); 120,4 (C-6a); 61,1 (C-1); 52,4 (C-4); 47,8 (CH₂-N); 41,6 (CH₂-1); 18,5 (CH₃).

Análisis, calculado para C₂₆H₂₃O₂N₃: C, 76,28%; H, 5,62%; N, 10,26%.

Encontrado: C, 75,53%; H, 5,2%; N, 10,04%. P.m.= 409,49.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA-1-[²H] (61).

A 100 mg (0,31 mmoles) de **39** en 5 ml de THF anhidro a -78°C en atmósfera de argón. Se adicionan 0,4 ml (0,4 mmoles) de una solución 1 molar de LHMDs y se dejan reaccionar durante diez minutos. Al cabo de estos tiempos se adicionaron 1,2 ml de agua deuterada y la mezcla de la reacción se deja a 0°C durante media hora. La mezcla de la reacción se extrae con diclorometano. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna "flash" de gel de sílice 15-40 μ m con fase móvil de acetato de etilo. Se obtuvieron 70 mg (70%) de **61**.

Esta reacción se repitió dejando reaccionar la base 1 h, rindiendo: 68 mg (68%) de **61**.

P.f.= 132-133,5°C (éter etílico).

I.R. (KBr) ν = 1667 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,25 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,71 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,53 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,30 (5H, m, ArH); 5,52 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 4,89 (1H, d, J= 14,6 Hz, CH₂-N); 4,50 (1H, d, J= 14,6 Hz, CH₂-N); 4,29 (1H, s, H-1); 1,59 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,3 (C-3); 159,8 (C-6); 147,7 (C-11a); 147,0 (C-10a); 135,0 (C-1'); 134,7 (C-9); 128,9 (C-3', 5'); 128,2 (C-2', 4', 6'); 127,1; 126,8; 126,7 (C-7, 8, 10); 120,4 (C-6a); 52,0 (C-4); 49,6 (CH₂-N); 48,8 (t, J= 21,5 Hz, C-1); 17,0 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +76° (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₁₉H₁₆O₂N₃D: C, 71,25%; H, 4,99%; N, 13,12%.

Encontrado: C, 71,06%; H, 5,38%; N, 13,05%. P.m.= 320,37.

Síntesis de 60-64 y 65-68.

1-alquil, 1,1-dialquil y 1,4-dialquil-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas.

Método general:

Una solución de 1 equivalente de **39** en 15 ml de THF anhidro se agita a -78°C en un aparato Schlenk con atmósfera de argón. Se adicionan con jeringa 1,3 equivalentes de LHMDs y se dejan reaccionar 10 min. (t_1), al cabo del cual se adiciona 1 equivalente del reactivo electrófilo disuelto en 5 ml de THF anhidro, se dejan reaccionar 10 min. (t_2) y después se eleva la temperatura de la reacción a 0°C durante un tiempo t . Se para la reacción adicionando unos trocitos de hielo y agua al matraz y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice de 40-60 μm .

Reacción de **39** con yoduro de metilo.

$t = 40$ min., fase móvil: acetato de etilo-éter de petróleo (7:3), rendimiento: 213 mg (64%) de **60** como una cera amarilla.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-1,4-DIMETIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**60**).

I.R. (NaCl) $\tilde{\nu} = 1684, 1659 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,22 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-7); 7,69 (1H, ddd, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,52 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, $J = 0,6 \text{ Hz}$, H-10); 7,42 (1H, ddd, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 7,3 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-8); 7,26 (5H, m, fenilo); 5,39 (1H, c, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H-4); 5,30 (1H, d, $J = 15,0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,53 (1H, c, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H-1); 4,13 (1H, d, $J = 15,0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-N}$); 1,73 (3H, d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-4}$); 1,63 (3H, d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-1}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 167,2 (C-3); 160,4 (C-6); 151,7 (C-11a); 147,4 (C-10a); 135,6 (C-1'); 134,8 (C-9); 128,9 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 126,9; 126,7; 126,6 (C-7,8, 10); 120,1 (C-6a); 55,8 (C-1); 52,2 (C-4); 47,6 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 21,4 (CH_3); 19,2 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +22^{\circ}$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 72,07%; H, 5,70%; N, 12,61%.

Encontrado: C, 71,85%; H, 5,86%; N, 12,70%. P.m. = 333,39.

MS (70eV), m/z (%) = 334 (6), 333 (M^+ , 26), 318 (13), 242 (24), 228 (14), 199 (5), 185 (7), 92 (14), 91 (100).

Reacción de **39** con bromuro de alilo.

t= 40 min., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μ m y fase móvil: acetato de etilo-diclorometano (1:9), rendimiento: 73 mg (21%) de **63** y 40 mg (11%) de **62**.

(+)(1*S*,4*S*)-1-ALIL-2-BENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (62).

P.f.= 138-140°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1686, 1649 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,25 (1H, dd, J= 7,9 Hz, J= 1,2 Hz, H-7); 7,71 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,55 (1H, dd, J= 8,2 Hz, J= 0,6 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J= 7,9 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,24 (5H, m, ArH); 5,85 (1H, ddt, J=16,8 Hz, J=10,1 Hz, J= 7,3 Hz, H-2'); 5,45 (1H, d, J=14,9 Hz, CH₂-N); 5,40 (1H, c, J=7,1 Hz, H-4); 5,17 (1H, dd, J= 10,0 Hz, J=1,5 Hz, H-3'); 5,13 (1H, ddd, J= 16,8 Hz, J= 2,7 Hz, J= 1,5 Hz, H-3'); 4,54 (1H, t, J= 6,6 Hz, H-1); 4,14 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 2,8 (2H, t, J= 7,0 Hz, CH₂-1); 1,79 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,2 (C-3); 160,3 (C-6); 150 (C-11a); 147 (C-10a); 135,2 (C-1'); 134,6 (C-9); 132,3 (C-2'alilo); 128,9 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 127,0; 126,9; 126,6 (C-7,8,10); 120,2 (C-6a); 119,7 (C-3'alilo); 59,9 (C-1); 52,4 (C-4); 48,3 (CH₂-N); 40,6 (C-1'alilo); 19,6 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +39,8° (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₂H₂₁O₂N₃: C, 73,52%; H, 5,89%; N, 11,69%.

Encontrado: C, 73,25%; H, 5,8%; N, 11,42%. P.m.= 359,43.

(+)(1*R*,4*S*)-1-ALIL-2-BENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA -3,6-DIONA (63).

P.f.= 107-109°C.

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1684, 1652 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,23 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,56 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,30 (5H, m, ArH); 5,71 (1H, d, J= 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 5,57 (1H, dddd, J= 17,4 Hz, J= 10,5 Hz, J= 7,6 Hz, J= 6,4 Hz, H-2'); 5,34 (1H, c, J= 6,9 Hz, H-4); 5,07 (1H, dd, J= 10,5 Hz, J= 1,5 Hz, H-3'*cis*); 5,05 (1H, dd, J= 17,4 Hz, J= 1,5 Hz, H-3'*trans*); 4,60 (1H, dd, J= 4,6 Hz, J= 3,1 Hz, H-1); 4,04 (1H, d, J= 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,08 (1H, dddd, J= 14,9 Hz, J= 6,4 Hz, J= 3,1 Hz, J= 1,6 Hz, H-1'); 2,90 (1H, ddd, J= 14,9 Hz, J= 7,6 Hz, J= 4,6 Hz, H-1'); 1,68 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,9 (C-3); 160,2 (C-6); 149,5 (C-11a); 146,9 (C-10a); 135,4 (C-1'); 134,6 (C-9); 130,7 (C-2'alilo); 129 (C-3',5'); 128 (C-2',6'); 127,9 (C-4'); 127,0; 126,9; 126,7 (C-7,8,10); 120,7 (C-3'alilo); 120,2 (C-6a); 56,9 (C-1); 51,9 (C-4); 45,6 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 35,9 (C-1'alilo); 20 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +154^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 73,52%; H, 5,89%; N, 11,69%.

Encontrado: C, 73,14%; H, 5,67%; N, 11,6%. P.m.= 359,43.

Reacción de 39 con bromuro de bencilo.

$t_1 = 5$ min., $t_2 = 5$ min., $t = 20$ min., fase estacionaria: 15-40 μm y fase móvil: acetato de etilo-diclorometano (1:9), rendimiento: 429 mg (53%) de **66a** y 157 mg (19%) de **65a**.

(-)(1S,4S)1,2-DIBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**65a**).

P.f.= 188-189°C (éter etílico).

I.R. (KBr) ν = 1680, 1668 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,25 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,55 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,28 (3H, m, ArH); 7,11 (2H, m, ArH); 5,48 (1H, d, J= 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 5,27 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-4); 4,75 (1H, dd, J= 7,1 Hz, J= 4,9 Hz, H-1); 3,50 (1H, d, J= 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,45 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 4,8 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,33 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 7,1 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 1,20 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,4 (C-3); 160,4 (C-6); 150,4 (C-11a); 147,2 (C-10a); 135,7* (C-1'); 135,3* (C-1''); 134,8 (C-9); 129,9* (C-3',5'); 129,3* (C-3'', 5''); 129,1 (C-2',6'); 128,5 (C-

2",6"); 127,9* (C-4'); 127,6* (C-4"); 127,1; 127,0; 126,9 (C-7,8,10); 120,4 (C-6a); 61,1 (C-1); 52,4 (C-4); 47,8 (CH₂-N); 41,6 (CH₂); 18,5 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -22^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₆H₂₃O₂N₃: C, 76,28%; H, 5,62%; N, 10,26%.

Encontrado: C, 76,16%; H, 5,48%; N, 10,35%. P.m.= 409,49.

(+)(1*R*,4*S*)1,2-DIBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (66a).

P.f.= 161-163°C.

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ 1704, 1694, 1654, 1593 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,17 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-7); 7,73 (1H, td, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,60 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,46 (1H, td, J= 8,0 Hz, J=1,1 Hz, H-8); 7,09-7,37 (8H, m, ArH); 6,70 (2H, m, H-2,6 (Ar1)); 5,79 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 4,82 (1H, "t", J= 3,6 Hz, H-1); 4,07 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 4,04 (1H, c, J= 6,7 Hz, H-4); 3,46 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 3,9 Hz, CH₂-1); 3,26 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 3,4 Hz, CH₂-1); 1,54 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,8 (C-3); 160,2 (C-6); 149,9 (C-11a); 146,8 (C-10a); 135,4 (C-1'); 134,9 (C-9); 133,6 (C-1"); 129,6 (C-3',5'); 129,3 (C-3",5"); 128,8 (C-2',6'); 128,5 (C-2",6"); 128,3 (C4'); 128,1 (C-4"); 127,1; 127,0; 126,7 (C-7,8,9); 120,6 (C-6a); 59,2 (C-1); 52,1 (C-4); 46,6 (CH₂-N); 39,9 (CH₂-1); 20,8 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +199,2^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₆H₂₃O₂N₃: C, 76,28%; H, 5,62%; N, 10,26%.

Encontrado: C, 75,9%; H, 5,62%; N, 10,33%. P.m.= 409,49.

Reacción de 40 con bromuro de bencilo.

t= 24 min., fase móvil: éter etílico-éter de petróleo (8:2), rendimiento: 94 mg (41%) de **66b** y 39 mg (17%) de **65b**.

**(+)(1*S*,4*S*)-1,2-DIBENCIL-4-METIL-8,9-DIMETOXI-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA (65b).**

P.f.= 93,5-96,5°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1669,1612 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 7,56 (1H, s, H-7); 7,28 (3H, m, ArH); 7,11 (2H, m, ArH); 6,95 (1H, s, H-10); 5,49 (1H, d, J=14,9 Hz, CH₂-N); 5,28 (1H, c, J=7,1 Hz, H-4); 4,70 (1H, dd, J=7,1 Hz, J=4,9 Hz, H-1); 3,97 (3H, s, OCH₃); 3,96 (3H, s, OCH₃); 3,48 (1H, d, J=14,9 Hz, CH₂-N); 3,43 (1H, dd, J=13,8 Hz, J=4,9 Hz, CH₂-1); 3,32 (1H, dd, J=13,8 Hz, J=7,1 Hz, CH₂-1); 1,29 (3H, d, J=7,1 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,3 (C-3); 159,5 (C-6); 155,2 (C-9); 149,2 (C-8); 148,9 (C-11a); 143,4 (C-10a); 135,5* (C-1); 135,1* (C-1''); 129,7 (C-3'',5''); 129,1 (C-2'',6''); 128,9 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128 (C-4'); 127,7 (C-4''); 113,6 (C-6a); 107,0 (C-10); 105,3 (C-7); 60,8 (C-1); 56,2 (2 OCH₃); 52,2 (C-4); 47,5 (CH₂-N); 41,5 (CH₂-1); 18,4 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +2° (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₈H₂₇O₄N₃: C, 71,62%; H, 5,80%; N, 8,95.

Encontrado: C, 71,31%; H, 6,18%; N, 8,65%. P.m.= 469,54.

**(+)(1*R*,4*S*)-1,2-DIBENCIL-4-METIL-8,9-DIMETOXI-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA (66b).**

P.f.= 186-188°C.

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1675, 1649, 1612 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 7,49 (1H, s, H-7); 7,35 (5H, m, ArH); 7,15 (3H, m, ArH); 6,99 (1H, s, H-10); 6,67 (2H, m, ArH); 5,79 (1H, d, J= 14,8 Hz, CH₂-N); 4,78 (1H, t, J= 3,6 Hz, H-1); 4,08 (1H, c, J= 6,7 Hz, H-4); 4,05 (1H, d, J= 14,8 Hz, CH₂-N); 3,98 (3H, s, OCH₃); 3,97 (3H, s, OCH₃); 3,46 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 3,9 Hz, CH₂-1); 3,24 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 3,4 Hz, CH₂-1); 1,55 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,7 (C-3); 159,4 (C-6); 155,2 (C-9); 149,9 (C-8); 148,3 (C-11a); 142,9 (C-10a); 135,2 (C-1'); 133,4 (C-1''); 129,4 (C-3'',5''); 129,1 (C-2'',6''); 128,6 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128,2* (C-4'); 127,8* (C-4''); 113,8 (C-6a); 106,8 (C-10); 105,4 (C-7); 58,8 (C-1); 56,3 (OCH₃); 56,2 (OCH₃); 51,9 (C-4); 46,3 (CH₂-N); 39,7 (CH₂-1); 20,8 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +191,8° (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₈H₂₇O₄N₃: C, 71,62%; H, 5,80%; N, 8,95.

Encontrado: C, 71,76%; H, 5,95%; N, 8,91%. P.m.= 469,54.

Reacción de **39** con *p*-flúorbencilo.

$t = 12$ min., fase móvil: acetato de etilo-diclorometano (1:9), rendimiento: 7 mg (1,3%) de **67c** como líquido siruposo, 213 mg (50%) de **66c** y 78 mg (18%) de **65c**. El producto **66c** se puede aislar disolviendo el crudo en acetato de etilo y así precipita de forma muy pura.

(-)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-1-*p*-FLÚORBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (65c).

P.f.= 142-144°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu} = 1678, 1665 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,24 (1H, dd, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, H-7); 7,70 (1H, ddd, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 1,6 \text{ Hz}$, H-9); 7,51 (1H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, H-10); 7,46 (1H, ddd, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, H-8); 7,26 (3H, m, ArH); 7,05 (6H, m, ArH); 5,46 (1H, d, $J = 14,9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-N}$); 5,29 (1H, c, $J = 7,1 \text{ Hz}$, H-4); 4,70 (1H, dd, $J = 5,3 \text{ Hz}$, $J = 6,7 \text{ Hz}$, H-1); 3,58 (1H, d, $J = 14,9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,38 (1H, dd, $J = 5,3 \text{ Hz}$, $J = 14,0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,3 (1H, dd, $J = 6,7 \text{ Hz}$, $J = 14 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-1}$); 1,36 (3H, d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,2 (C-3); 162,1 (d, $J = 245,0 \text{ Hz}$, C-4"); 160,2 (C-6); 149,8 (C-11a); 146,9 (C-10a); 134,9 (C-1'); 134,7 (C-9); 131,2 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, C-2",6"); 131,2 (C-1"); 128,9 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 127,0, 126,7, 126,6 (C-7,8,10); 120,2 (C-6a); 116,0 (d, $J = 21,4 \text{ Hz}$, C-3",5"); 61,1 (C-1); 52,3 (C-4); 47,9 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 40,8 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 18,7 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -8^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}$: C, 73,06%; H, 5,15%; N, 9,83%.

Encontrado: C, 72,82%; H, 5,08%; N, 9,58%. P.m.=427,48.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-1-*p*-FLÚORBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (66c).

P.f.= 209-211°C.

I.R. (KBr) ν = 1674,1656 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-7); 7,76 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,59 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,33 (5H, m, fenilo); 6,82 (2H, t, J = 8,6 Hz (J_O y J_F), H-3',5'); 6,65 (2H, dd, J_F = 5,3 Hz, J_O = 8,0 Hz, H-2',6'); 5,77 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH_2); 4,80 (1H, t, J = 3,6 Hz, H-1); 4,22 (1H, c, J = 6,6 Hz, H-4); 4,05 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH_2); 3,43 (1H, dd, J = 3,9 Hz, J = 14,1 Hz, CH_2 -1); 3,26 (1H, dd, J = 3,3 Hz, J = 14,1 Hz, CH_2 -1); 1,57 (3H, d, J = 6,6 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 167,7 (C-3); 162,1 (d, J = 248,0 Hz, C-4"); 160,1 (C-6); 149,7 (C-11a); 146,7 (C-10a); 135,1 (C-1'); 134,7 (C-9); 131 (d, J = 8,0 Hz, C-2",6"); 129,2 (d, J = 3,0 Hz, C-1"); 129,1 (C-3',5'); 128,3 (C-4'); 128,2 (C-2',6'); 127,0, 126,7, 126,5 (C-7,8,10); 120,3 (C-6a); 115,6 (d, J = 21,4 Hz, C-3",5"); 59,1 (C-1); 52,1 (C-4); 46,6 (CH_2 -N); 38,9 (CH_2); 20,9 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +187,4^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}$: C, 73,06%; H, 5,15%; N, 9,83%.

Encontrado: C, 72,85%; H, 5,06%; N, 9,81%. P.m. = 427,48.

(\pm)(1*R,4*R**)-2-BENCIL-1,1-DI-*p*-FLÚORBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (\pm 67c).**

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,82 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-10); 7,49 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,25 (7H, m, H-2',6' y ArH); 6,94 (2H, t, J = 8,7 Hz, H-3',5'); 6,85 (2H, "t", J = 8,7 Hz, H-3',5'); 6,73 (2H, m, ArH); 5,24 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH_2 -N); 4,85 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH_2 -N); 4,72 (1H, c, J = 6,7 Hz, H-4); 3,93 (1H, d, J = 14,2 Hz, CH_2 -1); 3,89 (1H, d, J = 14,5 Hz, CH_2 -1); 3,58 (1H, d, J = 14,5 Hz, CH_2 -1); 3,41 (1H, d, J = 14,2 Hz, CH_2 -1); 0,84 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3).

Reacción de 39 con bromuro de *p*-metilbencilo.

t = 18 min., fase estacionaria: sílice 15-40 μm y fase móvil diclorometano-acetato de etilo (9:1), obteniéndose 290 mg (59%) de **66d** y 101 mg (24%) de **65d**.

**(-)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-1-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA (65d).**

P.f.= 81-82°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1684, 1664 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,25 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,6 Hz, H-7); 7,73 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,6 Hz, H-9); 7,50 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,25 (3H, m, ArH); 7,10 (4H, d+m, J= 8,0 Hz, H-3',5' y ArH); 7,00 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-2',6'); 5,47 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 5,27 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 4,72 (1H, dd, J= 7,3 Hz, J= 4,8 Hz, H-1); 3,47 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 3,41 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 4,8 Hz, CH₂-1); 3,28 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 7,3 Hz, CH₂-1); 2,30 (3H, s, CH₃); 1,32 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,4 (C-3); 160,4 (C-6); 150,5 (C-11a); 147,2 (C-10a); 137,7 (C-1'Ar); 135,3 (C-4''Ar-CH₃); 134,8 (C-9); 132,5 (C-1''Ar-CH₃); 129,9* (C-3'',5''Ar-CH₃); 129,7* (C-2'',6''Ar-CH₃); 129* (C-3',5'); 128,5* (C-2',6'); 128,2 (C-4'); 127,1, 126,9, 126,7 (C-7,8,10); 120,3 (C-6a); 61,2 (C-1); 52,4 (C-4); 47,8 (CH₂-N); 41,3 (CH₂-1); 21,2 (CH₃-Ar); 18,5 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -20,8° (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₇H₂₅O₂N₃ con 1H₂O: C, 73,45%; H, 6,16%; N, 9,52%.

Encontrado: C, 72,95%; H, 5,99%; N, 9,09%. P.m.= 423,51.

**(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-1-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA (66d).**

P.f.= 162-163°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1676, 1656 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,18 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,59 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,35 (5H, m, ArH); 6,93 (2H, d, J= 7,9 Hz, H-3',5'); 6,55 (2H, d, J= 7,9 Hz, H-2',6'); 5,78 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 4,81 (1H, t, J~ 3,5 Hz, H-1); 4,06 (1H, c, J= 6,7 Hz, H-4); 4,05 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 3,42 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 3,8 Hz, CH₂-1); 3,21 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 3,2 Hz, CH₂-1); 2,24 (3H, s, CH₃-Ar); 1,54 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,8 (C-3); 160,2 (C-6); 150,1 (C-11a); 146,8 (C-10a); 137,8 (C-1'Ar); 135,4 (C-4''Ar-CH₃); 134,8* (C-9); 130,3 (C-1''Ar-CH₃); 129,5* (C-3'', 5''Ar-CH₃); 129,4* (C-2'',6''Ar-CH₃); 129,3* (C-3',5'); 128,5 (C-2',6'); 128,4 (C-4'); 127,0; 126,9; 126,7 (C-7,8,10); 120,5 (C-6a); 59,2 (C-1); 52,2 (C-4); 46,6 (CH₂-N); 39,5 (CH₂-1); 21,2 (CH₃-Ar); 20,8 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +179,2^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $C_{27}H_{25}O_2N_3$: C, 76,57%; H, 5,95%; N, 9,92%.

Encontrado: C, 76,24%; H, 5,96%; N, 9,45%. P.m.= 423,51.

Reacción de 39 con bromuro de *p*-trifluórometilbencilo.

Método A:

$t = 25$ min., fase móvil diclorometano-acetato de etilo (9:1), rendimiento: 97 mg (21%) de **66e** y 64 mg (14%) de **65e** como una cera.

Método B:

$t = 2$ h., fase móvil diclorometano-acetato de etilo (9:1), rendimiento: 70 mg (15%) de **66e** y 227mg (48%) de (\pm)**65e**.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-1-*p*-TRIFLUÓRMETILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**65e**).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu} = 1683, 1595 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,23 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 7,72 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,53 (2H, d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, H-3',5'); 7,49 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-10); 7,45 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-8); 7,25 (3H, m, ArH-2,4,6); 7,19 (2H, d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, H-2',6'); 7,13 (2H, m, ArH-3,5); 5,43 (1H, d, $J = 14,9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-N}$); 5,3 (1H, c, $J = 7,1 \text{ Hz}$, H-4); 4,74 (1H, "t", $J = 6,5 \text{ Hz}$, $J = 5,6 \text{ Hz}$, H-1); 3,69 (1H, d, $J = 14,9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,41 (1H, dd, $J = 13,9 \text{ Hz}$, $J = 5,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,39 (1H, dd, $J = 13,9 \text{ Hz}$, $J = 6,5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-1}$); 1,36 (3H, d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,3 (C-3); 160,4 (C-6); 149,7 (C-11a); 147 (C-10a); 135,1 (C-1'); 135 (C-9); 130,3 (c, $J = 32,6 \text{ Hz}$, C-4'); 130,2 (C-2''-6''); 129,2 (C-3'-5'); 128,5 (C-2',6'); 128,4 (C-4'); 127,4, 127,0, 126,9 (C-7,8,10); 126,1 (c, $J = 3,8 \text{ Hz}$, C-4''); 123,9 (c, $J = 272,3 \text{ Hz}$, CF_3); 120,4 (C-6a); 61,0 (C-1); 52,3 (C-4); 48,1 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 41,5 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 18,8 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +1,56^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $C_{27}H_{22}O_2N_3F_3$: C, 67,92%; H, 4,64%; N, 8,80%.

Encontrado: C, 67,73%; H, 4,54%; N, 8,69%. P.m.= 477,49.

(\pm)(1*R**,4*R**)-2-BENCIL-4-METIL-1-*p*-TRIFLUÓRMETILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (\pm **65e**).

P.f.= 179-181°C (éter etílico).

I.R., RMN ^1H y ^{13}C idénticos al enantioméricamente puro.

Análisis, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3$: C, 67,92%; H, 4,64%; N, 8,80%.

Encontrado: C, 67,62%; H, 4,45%; N, 8,60%. P.m.= 477,49.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-1-*p*-TRIFLUÓRMETILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (66e).

P.f.= 172-174°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\bar{\nu}$ 1676, 1659 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,20 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,77 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, J = 1,6 Hz, H-9); 7,58 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,37 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-3',5'); 7,35 (2H, m, ArH-3,5); 7,30 (3H, m, ArH-2,4,6); 6,86 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-2',6'); 5,78 (1H, d, J = 15,0 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,86 (1H, "t", J = 4,3 Hz, J = 3,6 Hz, H-1); 4,42 (1H, c, J = 6,7 Hz, H-4); 4,08 (1H, d, J = 15,0 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,54 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 4,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,44 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 3,6 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 1,58 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,8 (C-3); 160,1 (C-6); 149,3 (C-11a); 146,7 (C-10a); 135,3 (C-1'); 135 (C-9); 130 (c, J = 32,6 Hz, C-4'); 129,9 (C-2'',6''); 129,4 (C-3',5'); 128,5 (C-4'); 128,3 (C-2'-6'); 127,4; 127; 126,9 (C-7,8,10); 125,7 (c, J = 3,8 Hz, C-4''); 123,7 (c, J = 272,3 Hz, CF_3); 120,5 (C-6a); 58,6 (C-1); 52,1 (C-4); 46,6 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 38,9 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 20,6 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +181,8^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3$: C, 67,92%; H, 4,64%; N, 8,80%.

Encontrado: C, 67,70%; H, 4,73%; N, 8,68%. P.m.= 477,49.

Reacción de 39 de bromuro de *p*-nitrobencilo.

t = 20 min., fase móvil: diclorometano-acetato de etilo (9:1), rendimiento: 48 mg (21%) de **66f** y 76 mg (34%) de **65f**.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-1-*p*-NITROBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (65f).

P.f.= 244-246°C.

I.R. (KBr) $\bar{\nu}$ 1679, 1348 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,26 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,6 Hz, H-7); 8,14 (2H, d, J= 8,7 Hz, H-3',5'Ar-1); 7,73 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,6 Hz, H-9); 7,49 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,45 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,30 (3H, m, ArH); 7,26 (2H, d, J= 8,7 Hz, H-2',6'Ar-1); 7,14 (2H, m, ArH); 5,38 (1H, d, J= 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 5,35 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 4,75 (1H, t, J= 6,3 Hz, H-1); 3,81 (1H, d, J= 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,40 (2H, d, J= 6,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 1,50 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,1 (C-3); 160,1 (C-6); 149 (C-11a); 147,3 (C-4" Ar- NO_2); 146,7 (C-10a); 143,2 (C-1"Ar- NO_2); 134,8 (C-1'ArH); 134,7 (C-9); 130,5* (C-3",5" Ar- NO_2); 129,1* (C-3',5'); 128,4 (C-4'); 128,3* (C-2',6'); 127,3; 126,8; 126,7 (C-7,8,10); 124,0* (C-2",6"Ar- NO_2); 120,2 (C-6a); 60,8 (C-1); 52,1 (C-4); 48,2 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 41,5 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 18,9 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4$: C, 68,71%; H, 4,88%; N, 12,33%.

Encontrado: C, 68,62%; H, 4,78%; N, 12,17%. P.m.= 454,49.

(+)(1R,4S)-2-BENCIL-4-METIL-1-p-NITROBENCIL-2,4-DIHI-DRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (66f).

P.f.= 233-235°C.

I.R. (KBr) ν 1677, 1658, 1343 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,20 (1H, dd, J= 7,9 Hz, J= 1,6 Hz, H-7); 8,00 (2H, d, J= 8,8 Hz, H-3',6'); 7,76 (1H, ddd, J= 7,9 Hz, J= 1,6 Hz, H-9); 7,57 (1H, dd, J= 7,9 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,49 (1H, ddd, J= 7,9 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,35 (5H, m, fenilo); 6,92 (2H, d, J= 8,8 Hz, H-2',6'); 5,79 (1H, d, J= 15,0 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,89 (1H, "t", J~4 Hz, H-1); 4,59 (1H, c, J= 6,8 Hz, H-4); 4,1 (1H, d, J= 15,0 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,60 (1H, dd, J= 14,3 Hz, J= 4,5 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,52 (1H, dd, J= 14,3 Hz, J= 3,8 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 1,60 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,6 (C-3); 159,8 (C-6); 148,7* (C-11a); 147,2* (C-4"Ar- NO_2); 146,4 (C-10a); 142,2 (C-1"Ar- NO_2); 134,9 (C-1'Ar); 134,8 (C-9); 130,2 (C-3",5"Ar- NO_2); 129,2 (C-3',5'); 128,4 (C-4'); 128 (C-2',6'); 127,4, 126,8, 126,7 (C-7,8,10); 123,6 (C-2",6"Ar- NO_2); 120,2 (C-6a); 58,3 (C-1); 52,1 (C-4); 46,7 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 38,5 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 20,4 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +196,8^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4$: C, 68,71%; H, 4,88%; N, 12,33%.

Encontrado: C, 68,88%; H, 4,85%; N, 12,25%. P.m.= 454,49.

Reacción de 39 con bromuro de *m*-clorobencilo.

Método A:

$t_r = 25$ min., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μ m y fase móvil: diclorometano-acetato de etilo (9:1), rendimiento: 152 mg (34%) de **66g** y 53 mg (12%) de **65g**.

Método B:

$t_1 = 20$ min., $t_2 = 15$ min., $t_r = 12$ h, rendimiento: 51 mg (12%) de **66g** y 170 mg (38%) de (\pm)**65g**.

(-)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-1-*m*-CLOROBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**65g**).

P.f. = 112-115°C (éter etílico-hexano).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu} = 1686, 1674$ cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm = 8,20 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-7); 7,70 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-9); 7,50 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, H-10); 7,40 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-8); 7,27 (5H, m, ArH); 7,24 (1H, "t", $J = 7,9$ Hz, H-5'); 7,1 (2H, m, H-2',4'); 6,90 (1H, d"t", $J = 7,1$ Hz, $J = 1,6$ Hz, H-6'); 5,43 (1H, d, $J = 14,9$ Hz, CH₂-N); 5,33 (1H, c, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,72 (1H, dd, $J = 7,2$ Hz, $J = 5,2$ Hz, H-1); 3,57 (1H, d, $J = 14,9$ Hz, CH₂-N); 3,38 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 5,2$ Hz, CH₂-1); 3,26 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 7,2$ Hz, CH₂-1); 1,45 (3H, d, $J = 7,1$ Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm = 167,2 (C-3); 160,2 (C-6); 149,7 (C-11a); 146,9 (C-10a); 137,7* (C-4"Ar-Cl); 134,9* (C-1'); 134,8* (C-1"Ar-Cl); 134,7 (C-9); 130,2* (C-3"Ar-Cl); 129,6* (C-5"Ar-Cl); 129 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128,2* (C-6"Ar-Cl); 127,9 (C-4'); 127,7* (C-2"Ar-Cl); 127,1, 126,8, 126,7 (C-7,8,10); 120,2 (C-6a); 60,8 (C-1); 52,1 (C-4); 47,9 (CH₂-N); 41,5 (CH₂-1); 18,6 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -3,2^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₆H₂₂O₂N₃Cl: C, 70,34%; H, 4,96%; N, 9,47%.

Encontrado: C, 70,2%; H, 4,82%; N, 9,28. P.m. = 443,93.

(\pm)(1*R**,4*R**)-2-BENCIL-1-*m*-CLOROBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (\pm **65g**).

P.f. = 118-120°C (éter etílico-hexano).

I.R., RMN ¹H y ¹³C idénticos al enantioméricamente puro.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-1-*m*-CLOROBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (66g).

I.R. (NaCl) $\tilde{\nu}$ 1680, 1668 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,20 (1H, dd, J= 7,9 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,76 (1H, ddd, J= 7,9 Hz, J= 7,9 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,58 (1H, dd, J= 7,9 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J= 7,9 Hz, J= 7,9 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,37 (5H, m, ArH); 7,20 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 2 Hz, J= 1,1 Hz, H-4'); 7,07 (1H, "t", J~7,8 Hz, H-5'); 6,66 (1H, "t", J~1,6 Hz, H-2'); 6,61 (1H, d"t", J= 7,6 Hz, J~1,3 Hz, H-6'); 5,77 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 4,82 (1H, t, J~3,8 Hz, H-1); 4,35 (1H, c, J= 6,7 Hz, H-4); 4,07 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 3,44 (1H, dd, J=14,0 Hz, J= 4,0 Hz, CH₂-1); 3,28 (1H, dd, J= 14,0 Hz, J= 3,6 Hz, CH₂-1); 1,58 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,5 (C-3); 159,9 (C-6); 149,3 (C-11a); 146,4 (C-10a); 135,9* (C-4"Ar-Cl); 135,1* (C-1'Ar); 134,7 (C-9); 134,5 (C-1"Ar-Cl); 129,8* (C-3"Ar-Cl); 129,6* (C-5"Ar-Cl); 129,1 (C-3',5'); 128,3* (C-6"Ar-Cl); 128,2 (C-2',6'); 127,9 (C-4'); 127,3* (C-2"Ar-Cl); 127,1, 126,7, 126,6 (C-7,8,10); 120,3 (C-6a); 58,6 (C-1); 51,9 (C-4); 46,5 (CH₂-N); 39,2 (CH₂-1); 20,7 (CH₃).

MS (70 eV), m/z (%)= 443 (M⁺, <1), 334 (1), 333 (1), 319 (13), 318 (55), 125 (3), 92 (13), 91 (100), 89 (5), 65 (11).

[α]_D²⁵ = +133,2° (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₆H₂₂O₂N₃Cl: C, 70,34%; H, 4,96%; N, 9,47%.

Encontrado: C, 70,1%; H, 5,19%; N, 9,21%. P.m.= 443,93.

Reacción de 39 con bromuro de 2-naftilmetilo.

t= 1 h., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μ m y fase móvil: diclorometano-acetato de etilo (95:5), rendimiento: 167 mg (36%) de **66h** y 108 mg (24%) de **65h** como sirupo.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-1(2-NAFTILMETIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (65h).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ 1684, 1652 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,25 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,3 Hz, H-7); 7,80 (1H, d, J= 8,7 Hz, H_{naft}-4); 7,75 (3H, m, H_{naft}-5,8 y H-9); 7,60 (1H, sa, H_{naft}-1); 7,56 (1H, d, J= 8,0 Hz, H-10); 7,47 (3H, m, H_{naft}-6,7 y H-8); 7,28 (1H, dd, J= 8,7 Hz, J= 1,7 Hz, H_{naft}-3); 7,23 (3H, m, ArH); 7,03 (2H, m, ArH); 5,39 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 5,33 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-4); 4,84 (1H, dd, J= 7,8 Hz, J= 4,7

Hz, H-1); 3,61 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 4,7 Hz, CH₂-1); 3,47 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 7,8 Hz, CH₂-1); 3,44 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 1,41 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,2 (C-3); 160,3 (C-6); 150,3 (C-11a); 147 (C-10a); 135,1 (C-1'); 134,6 (C-9); 133,4 (C-2''); 133 (C-8a''); 132,5 (C-4a''); 128,8 (C-2', 6' y C-3''); 128,5 (C-4'); 128,3 (C-3'-5'); 128 (C-5''); 127,6 (C-8''); 127,5 (C-4''); 127,2 (C-1''); 127; 126,8; 126,7 (C-7, 8, 10); 126,5 (C-7''); 126,1 (C-6''); 120,2 (C-6a); 61,1 (C-1); 52,3 (C-4); 48 (CH₂-N); 42,4 (CH₂-1); 18,6 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +43,6^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₃₀H₂₅O₂N₃: C, 78,41%; H, 5,48%; N, 9,14%.

Encontrado: C, 78,32%; H, 5,39%; N, 8,99%. P.m.= 459,55.

(±)(1*R,4*R**)-2-BENCIL-4-METIL-1(2-NAFTILMETIL)-2,4-DIHI-DRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (±65h).**

P.f.= 173,5-175°C (éter etílico).

I.R., RMN ¹H y ¹³C idénticos al enantioméricamente puro.

Análisis, calculado para C₃₀H₂₅O₂N₃: C, 78,41%; H, 5,48%; N, 9,14%.

Encontrado: C, 78,26%; H, 5,42%; N, 8,96%. P.m.= 459,55.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-2,4-DIHI-DRO-4-METIL-1(2-NAFTILMETIL)-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (66h).

P.f.= 163-165°C (éter etílico).

I.R. (KBr) ν = 1675, 1655 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,15 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,78 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,72 (1H, m, H_N-5); 7,62 (1H, d, J= 8,0 Hz, H-10); 7,55 (2H, m, H_N-4-8); 7,48 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,35 (7H, m, ArH y H_N-6-7); 7,20 (1H, sa, H_N-1); 6,70 (1H, dd, J= 8,4 Hz, J= 1,7 Hz, H_N-3); 5,82 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 4,91 (1H, "t", J~3,7 Hz, H-1); 4,17 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 3,99 (1H, c, J= 6,7 Hz, H-4); 3,60 (1H, dd, J= 14,0 Hz, J= 3,9 Hz, CH₂-1); 3,45 (1H, dd, J= 14,0 Hz, J= 3,5 Hz, CH₂-1); 1,49 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,5 (C-3); 159,9 (C-6); 149,8 (C-11a); 146,6 (C-10a); 135,3 (C-1'); 134,7 (C-9); 133,0 (C-2''); 132,4 (C-8a''); 131,0 (C-4a''); 129,1 (C-2'-6'); 128,7* (C-3'');

128,3* (C-4'); 128,3 (C-3', 5'); 128,2* (C-5''); 127,6 (C-8''); 127,4 (C-4''); 126,9, 126,8, 126,7 (C-7,8,10); 126,6 (C-1''); 126,4 (C-7''); 126,1 (C-6''); 120,4 (C-6a); 59,0 (C-1); 51,9 (C-4); 46,5 (CH₂-N); 39,7 (CH₂-1); 20,5 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +266,6^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₃₀H₂₅O₂N₃: C, 78,41%; H, 5,48%; N, 9,14%.

Encontrado: C, 77,43%; H, 5,48%; N, 8,95%. P.m.= 459,55.

Reacción de 39 con bromuro de *o*-flúorbencilo.

t= 105 min., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μ m y fase móvil: diclorometano-acetato de etilo (9:1), rendimiento: 76 mg (14,2%) de **68i**, 40 mg (9,3%) de **66i** y 92 mg (21,5%) de **65i** como líquido siruposo.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-1-*o*-FLÚORBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**65i**).

I.R. (NaCl) $\bar{\nu} = 1680, 1668, 1603 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,25 (1H, dd, J= 8,2 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,69 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,2 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,44 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,42 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,25 (m, 5H, ArH); 7,17 (m, 2H, ArH); 7,03 (m, 2H, H-3',5'(ArF)); 5,47 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 5,33 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 4,70 (1H, t, J= 6,6 Hz, H-1); 3,73 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 3,45 (1H, dd, J= 14,2 Hz, J= 6,6 Hz, CH₂-1); 3,35 (1H, dd, J= 14,2 Hz, J= 6,6 Hz, CH₂-1); 1,53 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,1 (C-3); 161,5 (d, J= 246,0 Hz, C-2" ArF); 160,3 (C-6); 149,4 (C-11a); 146,3 (C-10a); 135,2 (C-1'); 134,5 (C-9); 131,6 (d, J= 4,3 Hz, C-6''); 129,5 (d, J= 8,2 Hz, C-4''); 128,9 (C-2',6'); 128,3 (C-3',5'); 128,1 (C-4'); 127; 126,8; 126,6 (C-7,8,10); 124,5 (d, J= 3,5 Hz, C-5''); 122,6 (d, J= 16,0 Hz, C-1''); 120,2 (C-6a); 115,6 (d, J= 22,0 Hz, C-3''); 60,24 (C-1); 52,5 (C-4); 47,9 (CH₂-N); 35,1 (CH₂-1); 18,8 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +11,5^\circ$ (0,25, cloroformo).

MS (70 eV), m/z (%)= 427 (M⁺, 1), 320 (2), 319 (13), 318 (56), 109 (8), 92 (15), 91 (100), 65 (12). P.m.= 427,48.

**(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-1-*o*-FLÚORBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA (66i).**

P.f.= 123-125°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1696, 1654, 1595 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,21 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,6 Hz, H-9); 7,57 (1H, d, J= 8,0 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,34 (5H, m, ArH); 7,20 (1H, dddd, J= 7,6 Hz, J= 7,6 Hz, J= 7,6 Hz, J= 1,6 Hz, H-5'); 6,96 (1H, ddd, J= 7,6 Hz, J= 7,6 Hz, J= 1,1 Hz, H-6'); 6,88 (1H, ddd, J= 7,6 Hz, J= 7,6 Hz, J= 1,1 Hz, H-4'); 6,55 (1H, ddd, J= 7,6 Hz, J= 7,6 Hz, J= 1,6 Hz, H-3'); 5,75 (1H, d, J= 15,1 Hz, CH₂-N); 4,84 (1H, dd, J= 4,5 Hz, J= 2,2 Hz, H-1); 4,13 (1H, c, J= 6,7 Hz, H-4); 4,07 (1H, d, J= 15,1 Hz, CH₂-N); 3,58 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 4,5 Hz, CH₂-1); 3,29 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 2,2 Hz, CH₂-1); 1,57 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,1 (C-3); 161,3 (d, J= 246,6 Hz, C-2"); 160,2 (C-6); 149,3 (C-11a); 146,6 (C-10a); 135,4 (C-1); 134,6 (C-9), 131,4 (d, J= 4,0 Hz, C-6"); 129,9 (d, J= 8,2 Hz, C-4"); 129 (C-2',6'); 128,2 (C-3',5'); 128,1 (C-4'); 126,9, 126,7, 126,6 (C-7,8,10); 124,2 (d, J= 3,6 Hz, C-5"); 120,8 (d, J= 15,8 Hz, C-1"); 120,5 (C-6a); 115,6 (d, J= 22,5 Hz, C-3"); 58,6 (C-1); 52,1 (C-4); 46,5 (CH₂-N); 33,1 (CH₂-1); 20,8 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +164,6^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₆H₂₂O₂N₃F: C, 73,06%; H, 5,15%; N, 9,83%.

Encontrado: C, 72,77%; H, 5,42%; N, 9,73%. P.m.= 427,48.

Reacción de 39 con bromuro de difenilmetilo.

t= 12 h., fase estacionaria: sílice 15-40 μ m y fase móvil: acetato de etilo-éter de petróleo (1:1),
rendimiento: 229 mg (47%) de (\pm)65j.

(\pm)(1*R,4*R**)-2-BENCIL-1-DIFENILMETIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA (\pm 65j).**

P.f.= 188-190°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ = 1686, 1661 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,18 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,6 Hz, H-7); 7,62 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,6 Hz, H-9); 7,38 (8H, m, ArH, H-8,10); 7,15 (7H, m, H-2,4,6 bencil, ArH); 6,90 (2H, m, H-3,5 bencil); 5,35 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 5,32 (1H, d, J= 15,2 Hz, CH₂-N); 5,21 (1H, d, J=

8,4 Hz, CH₂-1); 4,66 (1H, d, J= 8,4 Hz, H-1); 3,03 (1H, d, J= 15,2 Hz, CH₂-N); 1,68 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,9 (C-3); 160,6 (C-6); 149 (C-11a); 146,6 (C-10a); 138,9* (C-1"); 138,8* (C-1"); 135,2 (C-1'); 134,4 (C-9); 129,4* (C-2",6"); 129,2* (C-2", 6"); 128,7* (C-2',6"); 128,6* (C-3",5"); 128,2* (C-3",5"); 128,1* (C-4"); 127,8* (C-3',5', 4"); 127,2* (C-4'); 126,9; 126,8; 126,4 (C-7,8,10); 119,9 (C-6a); 64,2 (CH); 59,4 (C-1); 52,8 (C-4); 48,2 (CH₂-N); 18,3 (CH₃).

Análisis, calculado para C₃₂H₂₆O₂N₃: C, 79,32%; H, 5,41%; N, 8,67%.

Encontrado: C, 79,54%; H, 5,78%; N, 8,38%. P.m.= 484,58.

4.2.2.1.a.2. Estudios de dialquilación.

Síntesis de 67 y 68 como productos termodinámicos en reacciones de monoalquilación.

1,1 y 1,4-dialquil-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-dionas.

Método general:

Una solución de 1 equivalente de **39** en 15 ml de THF anhidro se agita a -78°C en un aparato Schlenk con atmósfera de argón. Se adicionan con jeringa 1,3 equivalentes de LHMDs y se dejan reaccionar 10 min.(t₁), al cabo del cual se adiciona 1 equivalente del reactivo electrófilo disuelto en 5 ml de THF anhidro, se dejan reaccionar 10 min.(t₂) y después se eleva la temperatura de la reacción a 0°C durante un tiempo t variable, pero más de 1h, salvo donde se especifique. Se para la reacción adicionando

unos trocitos de hielo y agua al matraz y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice de 40-60 μ m.

Síntesis de 64.

t= 60 min., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μ m y fase móvil: acetato de etilo-diclorometano (1:9), rendimiento: 222 mg (28%) de **64** como líquido siruposo, 250 mg (35%) de **63** y 148 mg (20,6%) de **62**.

(+)(4S)-1,1-DIALIL-2-BENCIL-4-METIL-2,4-DIHI-DRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA - 3,6-DIONA (**64**).

I.R. (NaCl) $\tilde{\nu}$ = 1682, 1655 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,23 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,63 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 8,1 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,44 (2H, m, ArH-3,5); 7,29 (3H, m, ArH-2,4,6); 5,32 (1H, d, J= 6,8 Hz, H-4); 5,30 (2H, m, H $_{\text{ar}}$ - ar'); 5,09 (1H, d, J= 15,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,89 (1H, dd, J= 10,3 Hz, J= 1,7 Hz, H $_{\text{ar}}$ 'c); 4,82 (1H, dd, J= 10,6 Hz, J= 1,7 Hz, H $_{\text{ar}}$ c); 4,76 (1H, dd, J= 17,1 Hz, J= 1,7 Hz, H $_{\text{ar}}$ 'i); 4,73 (1H, dd, J= 17,1 Hz, J= 1,1 Hz, H $_{\text{ar}}$ i); 4,60 (1H, d, J= 15,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,22 (1H, dd, J= 14,5 Hz, J= 7,3 Hz, H $_{\text{ar}}$); 3,07 (1H, dd, J=14,1 Hz, J= 7,8 Hz, H $_{\text{ar}}$); 2,88 (1H, dd, J= 14,5 Hz, J= 6,8 Hz, H $_{\text{ar}}$); 2,72 (1H, dd, J=14,1 Hz, J= 6,9 Hz, H $_{\text{ar}}$); 1,69 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,3 (C-3); 160,2 (C-6); 151,9 (C-11a); 147,1 (C-10a); 137,8 (C-1'); 134,5 (C-9); 131,5 (C $_{\text{ar}}$); 130,6 (C $_{\text{ar}}$); 128,5* (C-3'-5'); 128,4* (C-2'-6'); 127,5 (C-4'); 127,1-126,8-126,5 (C-7-8-10); 120,8 (C $_{\text{ar}}$); 120,5 (C $_{\text{ar}}$ '); 119,8 (C-6a); 70,7 (C-1); 51,2 (C-4); 45,5 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 44,6 (C $_{\text{ar}}$); 43,9 (C $_{\text{ar}}$ '); 21,4 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +17,4^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 75,16%; H, 6,25%; N, 10,51%.

Encontrado: C, 75,01%; H, 6,19%; N, 10,38%. P.m.= 399,49.

Síntesis de 67a y (\pm)68a.

t= 20 min., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μ m y fase móvil: acetato de etilo-diclorometano (1:9), rendimiento: 34 mg (7%) de (\pm)**68a** que recrystaliza de éter etílico, 19 mg (4%) de **67a** como líquido siruposo, 175 mg (43%) de **66a** y 116 mg (29%) de **65a**.

(+)(4S)-1,1,2-TRIBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (67a).

I.R. (KBr) ν = 1687, 1660 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,17 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,80 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,73 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-10); 7,48 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-8); 7,35 (2H, m, ArH); 7,23 (3H, m, ArH); 6,95 (6H, m, ArH); 6,56 (4H, m, ArH); 5,18 (1H, d, J= 15,1 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,89 (1H, d, J= 15,1 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,69 (1H, c, J= 6,8 Hz, H-4); 3,98 (1H, d, J= 14,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,96 (1H, d, J= 14,6 Hz, $\text{CH}_2\text{'-1}$); 3,59 (1H, d, J= 14,6 Hz, $\text{CH}_2\text{'-1}$); 3,45 (1H, d, J= 14,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 0,77 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,4 (C-3); 160,0 (C-6); 151,9 (C-11a); 146,6 (C-10a); 137,5 (C-1'); 135,0 (C-1''); 134,6 (C-9); 134,5 (C-1'''); 130,3 (C-2',6'); 129,0 (C-2''-6''); 128,9 (C-2''',6'''); 128,4 (C-3',5''); 128,3 (C-3'',5'''); 128,2 (C-3''',5'''); 127,5 (C-4'); 127,1 (C-4''); 127,0 (C-4'''); 126,9, 126,8, 126,1 (C-7,8,10); 119,9 (C-6a); 72,4 (C-1); 51,1 (C-4); 47,3 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 46,8 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 45,3 ($\text{CH}_2\text{'-1}$); 19,4 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$ (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 79,33%; H, 5,85%; N, 8,41%.

Encontrado: C, 79,07%; H, 5,69%; N, 8,36%. P.m.= 499,61.

(\pm)(4S*)-1,2,4-TRIBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (\pm)68a**).**

P.f.= 147,5-148,5°C.

I.R. (KBr) ν = 1687, 1646, 1609 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,32 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,50 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-10); 7,50 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,20 (6H, m, ArH); 7,05 (1H, m, ArH); 6,80 (8H, m, ArH); 5,62 (1H, d, J= 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,39 (1H, "t", J= 4,2 Hz, H-1); 4,18 (1H, d, J= 13,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,94 (1H, d, J= 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,39 (1H, d, J= 13,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,26 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 4,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,16 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 4,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 1,25 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,4 (C-3); 161,9 (C-6); 150,4 (C-11a); 146,1 (C-10a); 136,2 (C-1'Ar); 134,6 (C-9); 134,4 (C-1'Ar); 134,1 (C-1'Ar); 129,7, 129,5, 129,0, 128,7, 128,6, 128,2 (2x C-2',6',3',5'Ar); 127,9, 127,6, (C-4'Ar); 126,9, 126,6, 126,3 (C-7,8,10); 121,3 (C-6a); 68,8 (C-4); 58,9 (C-1); 47,4 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 41,1 ($\text{CH}_2\text{-1 ó 4}$); 40,3 ($\text{CH}_2\text{-1 ó 4}$); 24,1 (CH_3).

Análisis, calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 71,6%; H, 6,33%; N, 7,59%.

Encontrado: C, 71,8%; H, 5,45%; N, 7,54%. P.m.= 499,61.

Síntesis de **67c**.

t= 12 h., fase móvil: acetato de etilo-diclorometano (1:9), rendimiento: 16 mg (3%) de **67c**, 58 mg (16%) de **66c** y 163 mg (38%) de (\pm)**65c**.

(\pm)**65c**,

P.f.= 196,5-197,5°C.

I.R., RMN ^1H y ^{13}C idénticos al enantioméricamente puro.

67c, (\pm)**2-BENCIL-1,1-DI-*p*-FLÚORBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA**.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,19 (1H, dd, J=8,0 Hz, J=1,5 Hz, H-7); 7,82 (1H, ddd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz, J=1,5 Hz, H-9); 7,74 (1H, d, J=8,0 Hz, H-10); 7,49 (1H, ddd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz, J=1,1 Hz, H-8); 7,25 (7H, m, H-2',6' y ArH); 6,94 (2H, t, J=8,7 Hz, H-3',5'); 6,85 (2H, "t", J=8,7 Hz, H-3',5'); 6,73 (2H, m, ArH); 5,24 (1H, d, J=15,0 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,85 (1H, d, J=15,0 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,72 (1H, c, J=6,7 Hz, H-4); 3,93 (1H, d, J=14,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,89 (1H, d, J=14,5 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,58 (1H, d, J=14,5 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,41 (1H, d, J=14,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 0,84 (3H, d, J=6,7 Hz, CH_3).

Síntesis de (\pm)**67d** y (\pm)**68d**.

t= 12 h., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μ m y fase móvil diclorometano-acetato de etilo (9:1), rendimiento: 79 mg (12%) de (\pm)**68d**; 31 mg (7%) de (\pm)**67d** como líquido siruposo, 98 mg (24%) de (\pm)**66d** y 132 mg (31%) de (\pm)**65d**.

(\pm)**65d**,

P.f.= 157-160°C.

I.R., RMN ^1H y ^{13}C idénticos al enantioméricamente puro.

Análisis, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 76,57%; H, 5,95%; N, 9,92%

Encontrado: C, 76,09%; H, 6,26%; N, 9,12%. P.m.= 423,51.

(\pm)(4*R)-2-BENCIL-1,1-DI-*p*-METILBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (\pm)**67d**).**

I.R. (KBr) ν = 1684, 1648 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,19 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,0 Hz, H-7); 7,78 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-10); 7,76 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,0 Hz, H-9); 7,50 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-8); 7,35 (2H, m, ArH); 7,25 (3H, m, ArH); 6,73 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-3',5'); 6,72 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-3',5'); 6,45 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-2',6'); 6,41 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-2',6'); 5,21 (1H, d, J= 15,0 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,84 (1H, d, J= 15,0 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,79 (1H, c, J= 6,8 Hz, H-4); 3,93 (1H, d, J= 14,5 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,92 (1H, d, J= 14,1 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,53 (1H, d, J= 14,5 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,40 (1H, d, J= 14,1 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 2,11 (6H, s, $2\text{CH}_3\text{-Ar}$); 0,80 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,6 (C-3); 160,2 (C-6); 152,3 (C-11a); 146,9 (C-10a); 137,7 (C-1'Ar); 136,7 (C-4"Ar- CH_3); 136,6 (C-4"Ar- CH_3); 134,6 (C-9); 131,9 (C-1"Ar- CH_3); 131,4 (C-1"Ar- CH_3); 130,2* (C-3",5"Ar- CH_3); 129,1* (C-2",5"Ar- CH_3); 129* (C-3", 5",2",6"Ar- CH_3); 128,9* (C-3',5'); 128,4* (C-2',6'); 128,1 (C-4"Ar- CH_3); 127,9 (C-4"Ar- CH_3); 127,1, 126,8, 126,5 (C-7,8,10); 120,2 (C-6a); 72,9 (C-1); 51,3 (C-4); 47,5 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 46,6 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 45,1 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 21,0 (CH_3Ar); 20,9 (CH_3Ar); 19,6 (CH_3).

(\pm)(1*R,4*S**)-2-BENCIL-1,4-DI-*p*-METILBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (\pm)**68d**).**

P.f.= 137-140°C (éter etílico).

I.R. (KBr) ν = 1684, 1648 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,30 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz, H-7); 7,70 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,50 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-10); 7,50 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,25 (3H, m, ArH); 7,00 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-3'',5''); 6,80 (2H, m, ArH); 6,70 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-3',5'); 6,60 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-2'', 6''); 6,60 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-2',6'); 5,62 (1H, d, J = 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,36 (1H, t, J = 4,2 Hz, H-1); 4,17 (1H, d, J = 13,8 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,93 (1H, dd, J = 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,34 (1H, d, J = 13,8 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,17 (1H, dd, J = 13,9 Hz, J = 4,1 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,12 (1H, dd, J = 13,9 Hz, J = 4,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 2,23 (3H, s, CH_3); 2,19 (3H, s, CH_3); 1,42 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,7 (C-3); 162,2 (C-6); 150,9 (C-11a); 146,4 (C-10a); 138,5 (C-1'Ar); 137,6* (C-4'' CH_3); 136,1* (C-4'' CH_3); 134,4 (C-9); 133,3 (C-1''($\text{CH}_3\text{-4}$)); 131,3 (C-1''); 129,8 (2x C-3'',5''); 129,6; 129,1 (C-2', 6' y C-3', 5'); 129 (C-4'); 128,9 (2x C-2'', 6'' $\text{CH}_3\text{-4}$); 127,1; 127; 126,4 (C-7, 8, 10); 121,5 (C-6a); 68,8 (C-4); 58,8 (C-1); 47,3 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 40,7 (CH_2); 39,8 (CH_2); 21,4 (CH_3); 21,2 (CH_3); 21,1 (CH_3).

Análisis, calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 79,67%; H, 6,3%; N, 7,96%.

Encontrado: C, 79,31%; H, 6,6%; N, 7,6%. P.m.= 527,67.

Síntesis de 67f.

t = 1 h., fase móvil: diclorometano-acetato de etilo (9:1), rendimiento: 17 mg (3%) de **67f** como líquido siruposo, 75 mg (17%) de **66f** y 181 mg (40%) de **65f**.

(+)(4S)-2-BENCIL-1,1-DI-*p*-NITROBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (67f).

I.R. ν = 1687, 1655 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,20 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,6 Hz, H-7); 7,80 (5H, m, H-3',5' de los Ar-1 y H-9); 7,70 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,54 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,40 (2H, m, ArH); 7,30 (3H, m, ArH); 6,75 (2H, d, J = 7,5 Hz, H-2',6'Ar-1); 6,68 (2H,

d, J= 8,8 Hz, H-2',6'Ar-1); 5,35 (1H, d, J= 15,0 Hz, CH₂-N); 4,86 (1H, d, J= 15,0 Hz, CH₂-N); 4,77 (1H, c, J= 6,8 Hz, H-4); 4,12 (1H, d, J= 14,5 Hz, CH₂-1); 4,02 (1H, d, J=14,0 Hz, CH₂-1); 3,76 (1H, d, J= 14,5 Hz, CH₂-1); 3,61 (1H, d, J= 14,0 Hz, CH₂-1); 0,90 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 168,6 (C-3); 159,4 (C-6); 151,8 (C-11a); 146,9 (C-4"Ar- NO₂); 146,8 (C-4"Ar-NO₂); 146 (C-10a); 142 (C-1"Ar-NO₂); 141,7 (C-1"Ar-NO₂); 137,1 (C-1'Ar); 135,2 (C-9); 131,2* (C-3",5"Ar-NO₂); 129,9* (C-3",5"Ar-NO₂); 129* (C-3',5'); 128,9* (C-2',6'); 128,2 (C-4'); 127,7, 127,0, 126,8 (C-7,8,10); 123,4 (C-2",6"Ar-NO₂); 123,3 (C-2",6"Ar-NO₂); 119,7 (C-6a); 71,6 (C-1); 50,9 (C-4); 47,1 (CH₂-N); 46,2 (CH₂-1); 45 (CH₂-1); 20,1 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +45,4° (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₃₃H₂₇O₆N₅·2H₂O : C, 63,35%; H, 4,99%; N, 11,19%.

Encontrado: C, 63,29%; H, 4,63%; N, 10,89%. P.m.= 625,64.

Síntesis de 67g.

t= 70 min., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μ m y fase móvil: diclorometano-acetato de etilo (9:1), rendimiento: 143 mg (25%) de **67g**, 130 mg (29%) de **66g** como sirupo y 111 mg (25%) de (\pm)**65g**.

67g, (+)(4S)-2-BENCIL-1,1-DI-*m*-CLOROBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA.

P.f.= 111-113°C.

I.R. (KBr) ν = 1686, 1655 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,19 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,82 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,73 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,49 (1H, ddd, J= 8,0 Hz,

J= 8,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,29 (5H, m, ArH); 7,00 (2H, m, H-4',4"); 6,86 (2H, "t", J= 7,8 Hz, H-5,5'); 6,56 (1H, "t", J= 1,6 Hz, H-2"); 6,52 (1H, d, J= 7,7 Hz, H-6"); 6,45 (1H, "t", J= 1,7 Hz, H-2"); 6,41 (1H, d, J= 7,7 Hz, H-6'); 5,26 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 4,81 (1H, d, J= 14,9 Hz, CH₂-N); 4,75 (1H, c, J= 6,8 Hz, H-4); 3,93 (d, J= 14,3 Hz, 1H, CH₂-1); 3,84 (d, J= 14,5 Hz, 1H, CH₂-1); 3,58 (1H, d, J=14,5 Hz, CH₂-1); 3,42 (1H, d, J=14,3 Hz, CH₂-1); 0,92 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 168,3 (C-3); 159,7 (C-6); 151,1 (C-11a); 146,3 (C-10a); 137,2 (C-4"Ar-Cl); 136,9 (C-4"Ar-Cl); 136,3 (C-1'); 134,8 (C-9); 134,1 (C-1"Ar-Cl); 130,4* (C-1"Ar-Cl); 129,7* (C-3"Ar-Cl); 129,5* (C-3"Ar-Cl); 129,4* (C-5"Ar-Cl); 129 (C-3',5'); 128,8 (C-2',6'); 128,5 (C-5"Ar-Cl); 128,3 (C-6"Ar-Cl); 128* (C-6"Ar-Cl); 127,4 (C-4'); 127,3 (C-2"Ar-Cl); 127,2 (C-2"Ar-Cl); 127,0, 126,7, 126,6 (C-7,8,10); 119,9 (C-6a); 72,0 (C-1); 51,0 (C-4); 47,1 (CH₂-N); 46,4 (CH₂-1); 44,6 (CH₂-1); 19,7 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +16° (0,25, cloroformo).

Análisis, calculado para C₃₃H₂₇O₂N₃Cl₂: C, 69,72%; H, 4,79%; N, 7,39%.

Encontrado: C, 69,47%; H, 4,71%; N, 7,21%. P.m.= 568,5.

Síntesis de (±)67h y (±)68h.

t= 12 h., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μm y fase móvil: diclorometano-acetato de etilo (95:5), rendimiento: 79 mg (11%) de (±)68h, 113 mg (13%) de (±)67h como sirupo y 128 mg (20%) de 65h.

(±)(4R*)-2-BENCIL-4-METIL-1,1-BIS(2-NAFTILMETIL)-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (±67h).

I.R. ν̄ = 1682, 1658 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,17 (1H, da, J= 8,1 Hz, H-7); 7,85 (2H, m, H-9,10); 7,62 (2H, m, H_{naft}-5,5'); 7,49 (3H, m, H-8, H_{naft}-8,8'); 7,43 (1H, d, J= 8,5 Hz, H_{naft}-4); 7,40 (1H, d, J= 8,6 Hz, H_{naft}-4'); 7,30 (9H, m, ArH, H_{naft}-6,7,6',7'); 7,09 (1H, sa, H_{naft}-1); 6,85 (1H, sa, H_{naft}-1); 6,83 (1H, dd, J= 8,6

Hz, J= 1,8 Hz, $H_{\text{naft}}-3'$); 6,70 (1H, dd, J= 8,5 Hz, J= 1,8 Hz, $H_{\text{naft}}-3$); 5,42 (1H, d, J= 15,0 Hz, CH_2-N); 4,95 (1H, d, J= 15,0 Hz, CH_2-N); 4,57 (1H, c, J= 6,8 Hz, H-4); 4,20 (1H, d, J= 14,1 Hz, CH_2-1); 4,19 (1H, d, J= 14,5 Hz, CH_2-1); 3,84 (1H, d, J= 14,5 Hz, CH_2-1); 3,70 (1H, d, J= 14,1 Hz, CH_2-1); 0,61 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,6 (C-3); 160 (C-6); 152,1 (C-11a); 146,9 (C-10a); 138,1 (C-1'); 134,9 (C-9); 133,2 (C-2''); 133,1 (C-2'''); 132,6* (C-8a''); 132,4* (C-8a'''); 132,3* (C-4a''); 132,2* (C-4a'''); 129,8 (C-3''); 129,6 (C-2',6'); 128,9 (C-3',5'); 128,7 (C-3'''); 128,3 (C-4'); 128,1* (C-5''); 127,9* (C-8'',8'''); 127,8* (C-5'''); 127,7 (C-4''); 127,5 (C-4'''); 127,4 (C-1''); 127,3 (C-1'''); 127,2, 127,0, 126,9 (C-7,8,10); 126,2 (C-7''); 126,1 (C-7'''); 126 (C-6'',6'''); 120,2 (C-6a); 73,0 (C-1); 51 (C-4); 47,3 (CH_2-1); 47,1 (CH_2-1); 45,6 (CH_2-N); 19,8 (CH_3).

Análisis, calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 82,03%; H, 5,50%; N, 7,00%.

Encontrado: C, 82,07%; H, 5,71%; N, 7,11%. P.m.= 599,73.

(\pm)(1*R,4*S**)-2-BENCIL-4-METIL-1,4-BIS(2-NAFTILMETIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (\pm 68h).**

P.f.= 160-162°C.

I.R. (KBr) ν 1687, 1655 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,4 (dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, 1H, H-7); 7,8 (ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, 1H, H-9); 7,6 (m, 6H, ArH,H-10,8); 7,4 (m, 8H, ArH); 7,00 (m, 1H, ArH); 6,76 (m, 4H, ArH); 6,49 (m, 2H, ArH); 5,61 (d, J= 14,9 Hz, 1H, CH_2-N); 4,34 (d, J= 13,6 Hz, CH_2-4); 4,32 (dd, J= 4,6 Hz, J= 4,3 Hz, 1H, H-1); 3,91 (d, J= 14,9 Hz, 1H, CH_2-N); 3,52 (d, J= 13,6 Hz, 1H, CH_2-4); 3,26 (dd, J= 13,9 Hz, J= 4,7 Hz, 1H, CH_2-1); 3,36 (dd, J= 13,9 Hz, J= 4,3 Hz, 1H, CH_2-1); 1,19 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,6 (C-3); 162,3 (C-6); 150,6 (C-11a); 146,3 (C-10a); 134,9 (C-9); 134,1 (C-2''); 134 (C-2'''); 133,5 (C-1'); 133,4 (C-8a''); 132,6 (C-8a'''); 132,4 (C-4a''); 132,1 (C-4a'''); 129 (C-3''); 128,9 (C-3'''); 128,8 (C-2',6'); 128,4 (C-3',5'); 128,0 (C-4'); 127,9 (C-5''); 127,8 (C-5'''); 127,7 (C-8'', 8'''); 127,6 (C-4''); 127,5 (C-4'''); 127,4 (C-1''); 127,2 (C-1'''); 127,1; 126,6; 126,5 (C-7,8,10,7''); 126,2 (C-7'''); 126 (C-6''); 125,7 (C-6'''); 121,6 (C-6a); 68,9 (C-4); 58,6 (C-1); 47,2 (CH_2-N); 40,9* (CH_2-1); 40,6* (CH_2-4); 24,3 (CH_3).

Análisis, calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 82,13%; H, 5,50%; N, 7,01%.

Encontrado: C, 81,46%; H, 5,75%; N, 6,72%. P.m.= 599,73.

Síntesis de (±)68i.

t= 12 h., fase estacionaria: gel de sílice 15-40 μ m y fase móvil: diclorometano-acetato de etilo (9:1), rendimiento: 73 mg (14%) de (±)68i, y 18 mg (4,3%) de (±)65i.

(±)(1*R**,4*S**)-2-BENCIL-1,4-BIS-*o*-FLÚORBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (±68i).

P.f.= 139-140°C (éter etílico-hexano).

I.R. (KBr) $\bar{\nu}$ = 1688, 1653, 1600 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,28 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,48 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,45 (1H, d, J= 8,0 Hz, H-10); 7,20 (5H, m, ArH); 7,05 (3H, m, ArH); 6,88 (1H, m, ArH); 6,78 (1H, ddd, J= 7,5 Hz, J= 7,5 Hz, J= 1,1 Hz, H-3''); 6,68 (2H, m, ArH); 6,59 (1H, ddd, J= 7,5 Hz, J= 7,5 Hz, J= 1,6 Hz, H-3''); 5,58 (1H, d, J= 15,1 Hz, CH₂-N); 4,47 (1H, d, J= 14,3 Hz, CH₂-4); 4,42 (1H, dd, J= 4,9 Hz, J= 3,3 Hz, H-1); 3,99 (1H, d, J= 15,1 Hz, CH₂-N); 3,33 (1H, dd, J= 14,2 Hz, J= 4,9 Hz, CH₂-1); 3,22 (1H, d, J= 14,3 Hz, CH₂-4); 3,18 (1H, dd, J= 14,2 Hz, J= 3,3 Hz, CH₂-1); 1,45 (3H, s, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,0 (C-3); 162,1 (C-6); 161,6* (d, J=246,6 Hz, C-1''' ArF); 161,5* (d, J= 246,6 Hz, OF, C-1''ArF); 149,5 (C-11a); 145,9 (C-10a); 134,3(C-9); 134,2 (C-1'); 133,2 (d, J= 4,9 Hz, C-6'''(4)); 131,7 (d, J= 4,3 Hz, C-6''(1)); 129,5 (d, J= 8,3 Hz, C-4''(1)); 128,7 (C-2',6'); 128,6 (d, J= 9,3 Hz, C-4''(4)); 128,4 (C-3',5'); 127,8 (C-4'); 126,8, 126,7, 126,1 (C-7,8,10); 124,5 (d, J= 3,5 Hz, C-5''(1)); 124,1 (d, J= 3,4 Hz, C-5'''(4)); 123,1 (d, J= 16,1 Hz, C-1''(1)); 121,6 (d, J= 15,7 Hz, C-1'''(4)); 121,5 (C-6a); 115,7 (d, J= 22,3 Hz, C-3''(1)); 115,0 (d, J= 23,2 Hz, C-3'''(4)); 67,9 (C-4); 58,0 (C-1); 46,9 (CH₂-N); 35,4 (CH₂-1); 33,7 (CH₂-4); 24,4 (CH₃).

Análisis, calculado para C₃₃H₂₇O₂N₃F₂: C, 74%; H, 5,08%; N, 7,85%.

Encontrado: C, 73,92%; H, 5,18%; N, 7,81%. P.m.= 535,59.

Síntesis dirigidas a la obtención de productos 67 y 68 a partir de 39.

Síntesis de 67a.

Método A:

A una solución de 1 equivalente de **39** en 15 ml de THF anhidro a -78°C en un aparato Schlenk con atmósfera de argón se adicionan con agitación 2 equivalentes de LHMDs con jeringa. Al cabo de 10 min., se adicionan 2 equivalentes de bromuro de bencilo disueltos en 5 ml de THF anhidro, se dejan reaccionar 10 min. y se eleva la temperatura de la reacción a 0°C durante 1h. Se adicionan unos trocitos de hielo y agua al matraz y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en

columna de gel de sílice de 40-60 μ m con acetato de etilo-diclorometano (3:97). Rendimiento: 99 mg (20%) de **68a**, 212 mg (42%) de **67a**, 60 mg (14,6%) de **66a** y 20 mg (5%) de **65a**.

Método B:

A una solución de 1 equivalente de **39** y 2 equivalentes de DMI (*N,N*-dimetilimidazolidina-2-ona) en 15 ml de THF anhidro a -78°C en un aparato Schlenk con atmósfera de argón se adicionan con agitación 2 equivalentes de LHMDs con jeringa. Al cabo de 10 min., se adicionan 2 equivalentes de bromuro de bencilo disueltos en 5 ml de THF anhidro, se dejan reaccionar 10 min. y se eleva la temperatura de la reacción a 0°C durante 1h. Se adicionan unos trocitos de hielo y agua al matraz y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice de 40-60 μ m con acetato de etilo-diclorometano (3:97), Rendimiento: 16 mg (2,7%) de **88a**, 23 mg (4,6%) de **68a**, 266 mg (53%) de **67a** y 1 mg (1,3%) de **66a**.

1,1,2,4-tetrabencil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**88a**).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,29 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, H-7); 7,69 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,3 Hz, H-9); 7,48 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,27 (6H, m, ArH, H-10); 7,15-6,87 (10H, m, 2 ArH); 6,65 (2H, d, J = 6,9 Hz, ArH); 6,58 (2H, d, J = 6,7 Hz, ArH); 4,87 (2H, dd, J = 16,2 Hz, J = 15,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,98 (1H, d, J = 13,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,59 (1H, d, J = 14,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,53 (1H, d, J = 14,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-1'}$); 3,46 (1H, d, J = 13,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,27 (1H, d, J = 14,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 2,56 (1H, d, J = 14,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-1'}$); 1,52 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm; 170,3 (C-3); 162,5 (C-6); 151,3 (C-11a); 145,5 (C-10a); 137,6 (C-1); 136,7 (C-1); 136,5 (C-1); 135,3 (C-1'); 134,6 (C-9); 130,5 (2 C-3',5'); 129,9 (C-3',5'); 129,2 (C-3',5'); 128,5 (C-2',6'); 128,4 (C-2',6'); 128,3 (C-2',6'); 127,9 (C-2',6'); 127,5, 127,6, 127,1, 127,0, 126,8, 126,5 (3 C-4',C-4',7,8,10); 121,4 (C-6a); 69,5, 67,6 (C-1,4); 48,6 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 46,6 (CH_2); 46,3 (CH_2); 41,0 (CH_2); 24,8 (CH_3).

Síntesis de (?)**68d**.

A una solución de 1 equivalente de **39** en 15 ml de THF anhidro a -78°C en un aparato Schlenk con atmósfera de argón y agitación se adicionan con jeringa 1,3 equivalentes de LHMDs. Al cabo de 15 minutos se adiciona 1 equivalente de bromuro de *p*-metilbencilo disuelto en 5 ml de THF anhidro y después de 10 minutos se eleva la temperatura de la reacción a 0°C durante 3h 30'. Se enfría nuevamente

la reacción a -78°C y se adicionan nuevamente 1,3 equivalentes de LHMDs. Al cabo de 10' se adiciona un segundo equivalente de bromuro de *p*-metilbencilo, se deja reaccionar 10' a -78°C y 20' a 0°C . Se adicionan 3 ml de hielo y agua al matraz y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía con fase móvil de acetato de etilo-éter de petróleo (3:7). Se obtuvieron 117 mg (22%) del producto (?) **68d**.

Síntesis dirigidas a la obtención de productos 67 y 68 a partir de 1- ó 4-alquilderivados de 39.

Método general:

A una solución de 1 equivalente de producto *trans* o *cis* en 15 ml de THF anhidro con atmósfera de argón, a -78°C en un aparato Schlenk y agitación se adicionan con jeringa 1,2 equivalentes de LHMDs. Al cabo de 10 min. se adiciona 1 equivalente del reactivo electrófilo disuelto en 5 ml de THF anhidro, y después de 10 min. se eleva la temperatura de la reacción a 0°C durante un tiempo t. Se adicionan unos trocitos de hielo y agua al matraz y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano.

El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice de 40-60 μ m con diclorometano–acetato de etilo (9:1).

Síntesis de 69b.

Partiendo de **66d** y bromuro de *p*-flúorbencilo, $t = 1$ h 15 min., rendimiento: 51 mg (41%) del producto como sirupo. Efectos N.O.E. de diferencia demostraron que el radical *p*-flúorbencilo se sitúa en *trans* respecto del metilo.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-1-*p*-FLÚORBENCIL-4-METIL-1-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (69b).

I.R. $\nu = 1683, 1662, 1609 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,18 (dd, 1H, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 7,80 (dtd, 1H, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, H-8); 7,77 (dd, 1H, $J = 7,8 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, H-10); 7,45 (dtd, 1H, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 7,8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,37 (m, 2H, ArH); 7,25 (m, 3H, ArH); 6,78 (d, 2H, $J = 7,9 \text{ Hz}$, ArH); 6,51 (m, 4H); 6,50 (d, 2H, $J = 7,9 \text{ Hz}$, ArH); 5,04 ("t", 2H, $J = 15,4 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,74 (c, 1H, $J = 6,8 \text{ Hz}$, H-4); 3,90 (d+d, 2H, $J = 14,3 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-1}$, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,53 (d, 1H, $J = 14,7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,45 (d, 1H, $J = 14,08 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-1}$); 2,13 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 0,73 (d, 3H, $J = 6,8 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-4}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 168,6 (C-3); 161,5 (d, $J = 246,0 \text{ Hz}$, C-4ArF); 159,9 (C-6); 152 (C-11a); 146,6 (C-10a); 134,6 (C-9); 131,6 (C-1''); 130,5 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, C-2,6ArF); 129,6 (d, $J = 2,2 \text{ Hz}$, C-1ArF); 129 (C-3'',5'',2'',6''); 128,5 (C-2',6'); 126,97, 126,9, 126,6 (C-10,8,7); 120,1 (C-6a); 115,6 (d, $J = 21,4 \text{ Hz}$, C-3,5ArF); 72,5 (C-1); 51,3 (C-4); 47,3 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 45,7 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 44,9 ($\text{CH}_2\text{-1}$); 20,8 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$); 19,3 ($\text{CH}_3\text{-4}$).

$[\alpha]_D^{25} = +36,2^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis, calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}$: C, 76,81%; H, 5,68%; N, 7,90%.

Encontrado: C, 76,77%; H, 5,58%; N, 7,98%. P.m. = 531,62.

Síntesis de 69a.

Partiendo de **66c** y bromuro de *p*-metilbencilo, $t = 30$ min, fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (9:1), rendimiento: 53%. Los efectos NOE observados por la irradiación de CH_3 (0,89) en las

siguientes señales: 4,65 (8,1%) H4; 6,42 (1%) H2,6 ArF; 6,57 (~1%) H3,5 ArF), demuestran la orientación de los sustituyentes.

(+)(1*R*,4*R*)-2-BENCIL-1-*p*-FLÚORBENCIL-4-METIL-1-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (69a).

I.R. (NaCl) ν = 1674, 1656, 1607 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,20 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,81 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,73 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-10); 7,48 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-8); 7,38 (2H, m, ArH); 7,28 (3H, m, ArH); 6,75 (2H, d, J = 8,2 Hz, H-3,5 ArMe); 6,57 (2H, t, J = 8,8 Hz, H-3,5 ArF); 6,49 (2H, d, J = 8,2 Hz, H-2,6 ArMe); 6,42 (2H, dd, J = 8,8 Hz, J = 5,5 Hz, H-2,6 ArF); 5,38 (1H, d, J = 15,1 Hz, N -CH₂); 4,68 (1H, d, J = 15,1 Hz, N -CH₂); 4,65 (1H, c, J = 6,8 Hz, H-4); 3,95 (1H, d, J = 14,2 Hz, C₁-CH₂-ArF); 3,89 (1H, d, J = 14,3 Hz, C₁-CH₂-ArMe); 3,58 (1H, d, J = 14,3 Hz, C₁-CH₂-ArMe); 3,38 (1H, d, J = 14,2 Hz, C₁-CH₂-ArF); 2,14 (3H, s, CH₃); 0,89 (3H, J = 6,8 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 168,4 (C-3); 161,6 (d, J = 245 Hz, C-4); 159,8 (C-6); 151,8 (C-11a); 146,6 (C-10a); 137,7 (C-4, ArMe); 136,9 (C-1, Ar); 134,7 (C-9); 131,8 (d, J = 8,0 Hz, C-2,6); 131,1 (C-1, ArMe); 130,9 (d, J = 3,0 Hz, C-1); 129,0 (C-3,5, ArMe); 128,9 (C-2,6, ArMe); 128,6 (C-2,6, ArH); 127,6 (C-4, ArH); 127,0, 126,9, 126,6 (C-7,8,10); 119,9 (C-6a); 114,9 (d, J = 21,0 Hz, C-3,5, ArF); 72,9 (C-1); 51,0 (C-4); 47,1 (CH₂); 46,6 (CH₂); 44,2 (CH₂); 20,8 (CH₃); 19,9 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +77,6^\circ$ (0,26; cloroformo).

Análisis, calculado para C₃₄H₃₀O₂N₃F: C, 76,81%; H, 5,68%; N, 7,90%.

Encontrado: C, 76,69%; H, 5,48%; N, 7,68%. P.m. = 531,62.

Síntesis de 68d.

Partiendo de **65d** y bromuro de *p*-metilbencilo, t_2 = 20 min., t = 15 min., fase móvil: acetato de etilo - éter de petróleo (2:8), rendimiento: 8 mg, 22% del producto **68d**.

(+)(1*R*,4*R*)-2-BENCIL-4-METIL-1,4-DI-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (68d).

P.f. = 137-140°C (éter etílico).

I.R. (KBr) ν = 1684, 1648 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,30 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz, H-7); 7,70 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,50 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-10); 7,50 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,25 (3H, m, ArH); 7,00 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-3'',5''); 6,80 (2H, m, ArH); 6,70 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-3',5'); 6,60 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-2'', 6''); 6,60 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-2',6'); 5,62 (1H, d, J = 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,36 (1H, t, J = 4,2 Hz, H-1); 4,17 (1H, d, J = 13,8 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,93 (1H, dd, J = 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,34 (1H, d, J = 13,8 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,17 (1H, dd, J = 13,9 Hz, J = 4,1 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 3,12 (1H, dd, J = 13,9 Hz, J = 4,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$); 2,23 (3H, s, CH_3); 2,19 (3H, s, CH_3); 1,42 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,7 (C-3); 162,2 (C-6); 150,9 (C-11a); 146,4 (C-10a); 138,5 (C-1'Ar); 137,6* (C-4'' CH_3); 136,1* (C-4'' CH_3); 134,4 (C-9); 133,3 (C-1''($\text{CH}_3\text{-4}$)); 131,3 (C-1''); 129,8 (2x C-3'',5''); 129,6, 129,1 (C-2',6' y C-3',5'); 129 (C-4'); 128,9 (2x C-2'', 6'' $\text{CH}_3\text{-4}$); 127,1, 127,0, 126,4 (C-7,8,10); 121,5 (C-6a); 68,8 (C-4); 58,8 (C-1); 47,3 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 40,7 (CH_2); 39,8 (CH_2); 21,4 (CH_3); 21,2 (CH_3); 21,1 (CH_3).

Análisis, calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 79,67%; H, 6,3%; N, 7,96%.

Encontrado: C, 79,31%; H, 6,6%; N, 7,6%. P.m.= 527,67.

4.2.2.1.b. Transformación de **66c**, (+)(1*R*,4*S*) en **65c**, (-)(1*S*,4*S*)

2-BENCIL-1-*p*-FLÚORBENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA.

A 30 mg (0,07 mmoles) de **66c** disueltos en 5 ml de THF anhidro a -78° en un aparato Schlenk con atmósfera de argón se adicionan 0,7 ml de una solución molar de LHMDS (0,7 moles) y se agita durante 7 min. y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 8 min., al cabo de los cuales se

neutralizan los líquidos de reacción con una solución de cloruro amónico, y se extraen con cloroformo. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo un crudo de 37 mg. El crudo se cromatografió en columna “flash” de gel de sílice de 40-15 μ m y fase móvil diclorometano-acetato de etilo (9:1), obteniéndose 1 mg (3,3%) de **66c** y 29 mg (96,7%) de **65c**. Pruebas de desplazamiento con sales de Europio demostraron la pureza enantiomérica de **65c**.

4.2.2.1.c. Con benzaldehído.

Una solución de 1 equivalente de **39** en 15 ml de THF anhidro se agita a -78°C y atmósfera de argón en un aparato Schlenk. Se adicionan con jeringa 2,3 equivalentes de BuLi y se deja reaccionar 1 h. al cabo de los cuales se adiciona 1 equivalente de benzaldehído disuelto en 5 ml de THF anhidro. La agitación se continuó a -78°C durante 12 h. Se para la reacción adicionando unos trocitos de hielo y agua

y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna “flash” empleando como fase estacionaria sílice de 35-70 μ m y como fase móvil acetato de etilo-éter de petróleo (1:1) obteniéndose 92 mg (16%) de **75** y 81 mg de **39** que han sido restados de la cantidad original para hallar el rendimiento.

(\pm)(1*R,4*S**)-2-BENCIL-1-(β -HIDROXIBENCIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (75).**

P.f.= 111-112°C (éter etílico).

I.R. (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3450, 1671, 1648 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,18 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,4 Hz, H-7); 7,7 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, J = 1,4 Hz, H-9); 7,55 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, H-10); 7,42 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, H-8); 7,25 (8H, m, ArH); 7,05 (2H, m, ArH); 5,43 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH_2 -*N*); 5,36 (1H, d, J = 3,6 Hz, CH-1); 5,1 (1H, c, J = 7,0 Hz, H-4); 4,9 (1H, sa, OH); 4,78 (1H, d, J = 3,6 Hz, H-1); 3,46 (1H, d, J = 15,0 Hz, CH_2 -*N*); 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,4 (C-3); 160 (C-6); 149,2 (C-11a); 146,3 (C-10a); 139,6 (C-1"alcohol); 135,0 (C-1'); 134,7 (C-9); 128,9* (C-3',5'); 128,8* (C-3'',5''); 128,6* (C-4'); 128,4* (C-2',6'); 128,1* (C-4''); 127,1, 126,6, 126,5 (C-7,8,10); 126,2 (C-2'',6''); 120,2 (C-6a); 74,4 (CH-OH); 64,2 (C-1); 52,4 (C-4); 47,8 (CH_2 -*N*); 17,8 (CH_3).

Análisis, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: C, 67,67%; H, 5,90%; N, 9,10%.

Encontrado: C, 67,27%; H, 5,66%; N, 9,34%. P.m.= 425,49.

4.2.2.1.d. Con cloruros de ácido.

Método general:

A una solución de 1 equivalente de **39** en 15 ml de THF anhidro a -78°C en un aparato Schlenk y atmósfera de argón se adicionan con jeringa 1,3 equivalentes de una solución 1M de LHMDs en THF y se dejan reaccionar 10 min. Seguidamente se adiciona 1 equivalente del cloruro de ácido disuelto en 5 ml

de THF anhidro, se agita 10 min. a -78°C y 15 min. a 0°C . Se adicionan unas gotas de ácido acético glacial y hielo y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna “flash” de gel de sílice de 35-70 μm .

Reacción de 39 con cloruro de acetilo.

Fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 91 mg (68%) como un sirupo.

(-)(1*R*,4*S*)-1-ACETIL-2-BENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (76a).

I.R. (NaCl) $\nu = 1734, 1684, 1599 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,26 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 7,74 (1H, ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,61 (1H, dd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-10); 7,49 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,3 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-8); 7,31 (3H, m, ArH); 7,21 (2H, m, ArH); 5,63 (1H, c, $J = 7,1 \text{ Hz}$, H-4); 5,60 (1H, d, $J = 14,9 \text{ Hz}$, Ar-CH₂-N); 5,13 (1H, s, H-1); 3,95 (1H, d, $J = 14,9 \text{ Hz}$, Ar-CH₂-N); 2,38 (3H, s, CH₃); 1,58 (3H, d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 200,5 (C-?); 168,0 (C-3); 160,0 (C-6); 147,0 (C-11a); 146,3 (C-10a); 135,0 (C-9); 134,6 (C-1'); 129,3, 129,0 (C-2',3',4',5'); 128,6 (C-4'); 127,9, 126,3, 126,2 (C-7,8,10); 120,7 (C-6a); 68,9 (C-1); 52,9 (C-4); 49,1 (Ar-CH₂-N); 27,7 (C-?); 18,5 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -65,4^{\circ}$ (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₁H₁₉O₃N₃: C, 69,79%; H, 5,30%; N, 11,63%.

Encontrado: C, 69,50%; H, 5,38%; N, 11,63%. P.m.= 361,40.

(4*S*)-1-(1-ACETOXIETILIDEN)-2-BENCIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (77).

Al emplear cloruro de acetilo contaminado con ácido acético se obtiene 97 mg (72%) del acil derivado y 37 mg (24%) del acetoxietilén derivado 77.

I.R. (NaCl) $\nu = 1764, 1683, 1593 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 8,27 (1H, dd, $J= 8,0$ Hz, $J= 1,5$ Hz, H-7); 7,70 (1H, ddd, $J= 7,1$ Hz, $J= 8,1$ Hz, $J= 1,5$ Hz, H-9); 7,68 (1H, dd, $J= 8,1$ Hz, $J= 1,2$ Hz, H-10); 7,48 (1H, ddd, $J= 8,0$ Hz, $J= 7,1$ Hz, $J= 1,2$ Hz, H-8); 7,24 (3H, m, ArH); 7,14 (2H, m, ArH); 5,60 (1H, c, $J= 7,2$ Hz, H-4); 4,93 (1H, d, $J= 15,2$ Hz, Ar-CH₂-N); 4,77 (1H, d, $J= 15,2$ Hz, Ar-CH₂-N); 2,13 (3H, s, CH₃); 1,79 (3H, s, CH₃); 1,63 (3H, d, $J= 7,2$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 168,0 (CH₃COO); 167,5 (C-3); 159,8 (C-6); 147,2? (C-11a); 147,0? (C-10a); 146,1? (C?); 136,7 (C-1'); 134,6 (C-9); 129,8 (C-4'); 128,5 (2C Ar); 127,5, 127,4, 127,3, (C-7,8,10,); 126,9 (2C Ar); 122,0 (C-1); 120,2 (C-6a); 52,6 (C-4); 50,6 (N-CH₂-Ar); 20,3 (CH₃); 18,4 (CH₃); 16,4 (CH₃).

P.m.= 403,43.

Reacción de 39 con cloruro de pivaloilo.

Fase móvil: éter de petróleo-acetato de etilo (1:1), rendimiento: 161 mg (80%) de **76b** como un sólido blanco.

(-)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-1-PIVALOIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**76b**).

P.f.= 128°C (éter etílico).

I.R. (KBr) ? = 1718, 1686, 1653, 1596 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 8,25 (1H, dd, $J= 8,0$ Hz, $J= 1,5$ Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, $J= 8,2$ Hz, $J= 7,1$ Hz, $J= 1,5$ Hz, H-9); 7,60 (1H, dd, $J= 8,2$ Hz, $J= 1,2$ Hz, H-10); 7,49 (1H, ddd, $J= 8,0$ Hz, $J= 7,1$ Hz, $J= 1,2$ Hz, H-8); 7,33 (3H, m, ArH); 7,25 (2H, m, ArH); 5,61 (1H, s, H-1); 5,37 (1H, c, $J= 7,1$ Hz, H-4); 5,18 (1H, d, $J= 15,0$ Hz, N-CH₂-Ar); 3,97 (1H, d, $J= 15,0$ Hz, N-CH₂-Ar); 1,73 (3H, d, $J= 7,1$ Hz, CH₃); 1,16 (9H, s, 3CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 208,8 (C?); 169,4 (C-3); 160,3 (C-6); 146,7 (C-11a); 146,4 (C-10a); 134,9 (C-9); 134,6 (C-1'); 129,2, 128,9 (C-2',3',5',6'); 128,5 (C-4'); 127,7, 127,1, 126,9 (C-7,8,10); 120,5 (C-6a); 64,2 (C-1); 53,3 (C-4); 49,1 (N-CH₂-Ar); 44,8 (C?); 27,0 (3CH₃); 18,4 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -249,6° (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₄H₂₅O₃N₃: C, 71,44%; H, 6,25%; N, 10,41%.

Encontrado: C, 71,03%; H, 6,36%; N, 10,10%. P.m.= 403,48.

Reacción de 39 con cloruro de benzoilo.

La agitación se continuó a -78°C durante 40 minutos. Fase móvil acetato de etilo-éter de petróleo (1:1), rendimiento: 200 mg (85%) del producto como sirupo. En una segunda reacción se dejó 10 minutos con el cloruro de acilo a -78°C, con un rendimiento: 238 mg (50%) del producto.

(-)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-1-BENZOÍL-2,4-DIHIDRO-4-METIL-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]

QUINAZOLINA-3,6-DIONA (76c).

I.R. (NaCl) $\tilde{\nu}$ = 1696, 1682, 1663, 1605 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,23 (2H, m, H-2",6" Ar-CO); 8,21 (1H, dd, J=8,0 Hz, J=1,5 Hz, H-7); 7,67 (1H, "t"d, J=8,0 Hz, J=1,5 Hz, H-9); 7,61 (1H, d, J=8,0 Hz, H-10); 7,45 (4H, m, Ar-CO, H-8); 7,26 (3H, m, ArH); 7,15 (2H, m, ArH); 6,07 (1H, s, H-1); 5,42 (1H, c, J=7,0 Hz, H-4); 5,35 (1H, d, J=14,8 Hz, *N*-CH₂-Ar); 3,9 (1H, d, J=14,8 Hz, *N*-CH₂-Ar); 1,81 (3H, d, J=7,0 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 192,6 (CO); 169,1 (C-3); 160,3 (C-6); 146,9 (C-11a); 145,6 (C-10a); 134,6 (C-9); 134,5 (C-4"); 134,4 (C-1"); 133,8 (C-1'); 130,3* (C-2',6'); 129* (C-2",6"); 128,9* (C-3",5"); 128,5* (C-3',5'); 128,3 (C-4'); 127,4; 126,9; 126,7 (C-7,8, 10); 120,4 (C-6a); 63,8 (C-1); 53,2 (C-4); 48,8 (CH₂-*N*); 18,7 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25}$ = -11,2° (0,25, cloroformo).

MS (70 eV), m/z (%)= 424 (1), 423 (M⁺, 2), 335 (1), 334 (5), 333 (19), 320 (9), 319 (41), 318 (12), 305 (7), 304 (4), 262 (4), 229 (5), 228 (26), 215 (3), 214 (12), 200 (10), 186 (23), 185 (23), 160 (24), 146 (11), 132 (15), 117 (11), 106 (19), 105 (40), 102 (12), 92 (16), 91 (100), 92 (12), 77 (28), 76 (12), 65 (23).

P.m.= 423,117.

Reacción de 39 con cloruro de *p*-metoxibenzoilo.

Fase móvil: diclorometano-acetato de etilo (95:5), rendimiento: 117 mg (78%) como un sirupo.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-1-*p*-METOXIBENZOIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]

QUINAZOLINA-3,6-DIONA (76d).

I.R. (NaCl) $\tilde{\nu}$ = 1683, 1600 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,24 (2H, d, J = 9,0 Hz, H-2'',6''); 8,20 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,66 (1H, ddd, J = 8,2 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,48 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 1,2 Hz, H-10); 7,42 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,2 Hz, H-8); 7,25 (3H, m, ArH); 7,16 (2H, m, ArH); 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz, H-3'',5''); 6,0 (1H, s, H-1); 5,41 (1H, d, J = 14,8 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 5,40 (1H, c, J = 7,1 Hz, H-4); 3,88 (3H, s, OCH_3); 3,80 (1H, d, J = 14,8 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 1,83 (3H, d, J = 7,1 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 190,3 (C-?); 169,0 (C-3); 164,7 (C-4''); 160,0 (C-6); 146,7 (C-11a); 145,8 (C-10a); 134,6 (C-9); 134,4 (C-1'); 132,9 (C-2'',6''); 128,9, 128,8 (C-2',3',5',6'); 128,2 (C-4'); 127,3 (C-1''); 126,8, 126,7 (C-7,8,10); 120,4 (C-6a); 113,7 (C-3'',5''); 63,5 (C-1); 55,5 (OCH_3); 53,2 (C-4); 48,6 ($N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 18,7 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +71^\circ$ (0,10; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_3$: C, 71,51%; H, 5,11%; N, 9,27%.

Encontrado: C, 71,35%; H, 5,44%; N, 8,98%. P.m.= 453,49.

Reacción de 39 con cloruro de trimetoxibenzoilo.

Fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 53 mg (72%) como un sirupo.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-4-METIL-1-(3,4,5-TRIMETOXIBENZOIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (76e).

I.R. (NaCl) ν = 1688, 1599 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,22 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,68 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,58 (2H, s, H-2'',6''); 7,46 (1H, dd, J = 8,3 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,44 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,26 (3H, m, ArH); 7,18 (2H, m, ArH); 5,9 (1H, s, H-1); 5,40 (1H, c, J = 7,0 Hz, H-4); 5,35 (1H, d, J = 14,8 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,90 (9H, s, 3 OCH_3); 3,87 (1H, d, J = 14,8 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 1,79 (3H, J = 7,0 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 190,7 (C-?); 169,2 (C-3); 160,0 (C-6); 152,7 (C-3'',5''); 146,86 (C-11a); 145,8 (C-10a); 143,9 (C-4''); 134,5 (C-9,1'); 129,3 (C-1''); 129,0, 128,9 (C-2',3',5',6'); 128,2 (C-4'); 127,4, 126,8, 126,7 (C-7,8,10); 120,5 (C-6a); 107,8 (C-2'',6''); 64,2 (C-1); 61,0 (OCH_3); 56,3 (2 OCH_3); 53,4 (C-4); 48,9 ($N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 18,6 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +68,8^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_3$: C, 67,83%; H, 5,30%; N, 8,18%.

Encontrado: C, 67,72%; H, 5,23%; N, 7,97%. P.m.= 513,54.

4.2.2.2.- Estudio de reactividad de (4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (41).

4.2.2.2.a. Con derivados halogenados.

Método general:

A una solución de 0,5 mmoles de **41** en 10 ml de THF anhidro a -78°C en un aparato Schlenk con atmósfera de argón y agitación se adicionan con jeringa 0,7 mmoles de una solución 1M de LHMDS en THF y se dejan reaccionar 10 min. Seguidamente se adicionan 0,5 mmoles del haluro de alquilo disueltos en 5 ml de THF anhidro, y se agita a -78°C durante 10 min. Se amplía el tiempo de reacción elevando la temperatura de reacción a 0°C durante un tiempo t. Se adiciona hielo y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna “flash” de gel de sílice de 35-70 μ m, obteniéndose en primer lugar el *trans*-derivado seguido del *cis*-derivado.

Reacción de **41** con yoduro de metilo.

t= 35 min., fase móvil: éter de petróleo–acetato de etilo (1:1), rendimiento: 48 mg (27%) de **71a**, y 108 mg (60%) de **72a**.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**71a**).

I.R. (NaCl) ν = 1678, 1604 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,27 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, J= 8,3 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,64 (1H, dd, J= 8,3 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,48 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,30 (5H, m, ArH); 5,43 (1H, d, J= 8,9 Hz, H-4); 5,39 (1H, d, J=15,7 Hz, N-CH₂-Ar); 4,77 (1H, c, J= 6,8 Hz, H-1); 4,31 (1H, d, J= 15,7 Hz, N-CH₂-Ar); 2,26 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,74 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃); 1,21 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃); 1,02 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,4 (C-3); 160,8 (C-6); 151,7 (C-11a); 146,9 (C-10a); 137,0 (C-1'); 134,5 (C-9); 128,8 (C-3',5'); 127,5 (C-4'); 127,4, 127,1, 126,9 (C-7,8,10); 127,0 (C-2',6'); 120,3 (C-6a); 60,7 (C-4); 52,9 (C-1); 45,3 (CH₂-N); 31,0 (CH(CH₃)₂); 19,8 (CH₃); 19,3 (CH₃); 16,0 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +30,6° (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₂H₂₃O₂N₃: C, 73,11%; H, 6,41%; N, 11,63%.

Encontrado: C, 72,69%; H, 6,52%; N, 11,32%. P.m.= 361,44.

(-)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**72a**).

I.R. (NaCl) ν = 1680, 1603 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,24 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,53 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,44 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,27 (5H, m, ArH); 5,31 (1H, d, J = 8,8 Hz, H-4); 5,22 (1H, d, J = 14,8 Hz, N - CH_2 -Ar); 4,56 (1H, c, J = 7,2 Hz, H-1); 4,22 (1H, d, J = 14,8 Hz, N - CH_2 -Ar); 2,16 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,68 (3H, d, J = 7,2 Hz, CH_3); 1,27 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH_3); 0,99 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,8 (C-3); 161,0 (C-6); 152,1 (C-11a); 147,0 (C-10a); 135,7 (C-1'); 134,6 (C-9); 128,9 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128,0 (C-4'); 127,1, 126,9, 126,6 (C-7,8,10); 119,9 (C-6a); 60,0 (C-4); 55,9 (C-1); 47,5 (CH_2 - N); 34,0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,5 (CH_3); 20,4 (CH_3); 19,4 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -1,6^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 73,11%; H, 6,41%; N, 11,63%.

Encontrado: C, 72,87%; H, 6,53%; N, 11,23%. P.m. = 361,44.

Reacción de 41 con bromuro de alilo.

t = 40 min., fase móvil: éter de petróleo–acetato de etilo (6:4), rendimiento: 74 mg (38%) de **71b** y 29 mg (15%) de **72b**.

(+)(1*R*,4*S*)-1-ALIL-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHI-DRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (71b).

I.R. (NaCl) ν = 1679, 1601 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,24 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,58 (1H, dd, J = 8,3 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,33 (5H, m, ArH); 5,64 (1H, d, J = 15,1 Hz, N - CH_2 -Ar); 5,55 (1H, ddt, J = 13,7 Hz, J = 9,6 Hz, J = 6,8 Hz, H-2''); 5,31 (1H, d, J = 5,1 Hz, H-4); 5,07 (1H, dd, J = 9,6 Hz, J = 1,3 Hz, H-3''); 5,04 (1H, dd, J = 13,7 Hz, J = 1,3 Hz, H-3''); 4,65 (1H, dd, J = 3,3 Hz, J = 4,3 Hz, H-1); 4,09 (1H, d, J = 15,1 Hz, N - CH_2 -Ar); 3,13 (1H, m, H-1''); 3,00 (1H, m, H-1''); 2,30 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3); 0,87 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,8 (C-3); 160,5 (C-6); 150,6 (C-11a); 146,8 (C-10a); 135,6 (C-1'); 134,6 (C-9); 131,1 (CH_2 - $\text{CH}=\text{CH}_2$); 128,9 (C-3',5'); 128,4 (C-2',6'); 128,0 (C-4'); 126,9,

126,8 (C-7,8,10); 120,2 (CH₂-CH=CH₂); 120,1 (C-6a); 60,1 (C-4); 57,1 (C-1); 45,7 (N-CH₂-Ar); 35,9 (CH₂-CH=CH₂); 33,4 (CH(CH₃)₂); 20,2 (CH₃); 17,7 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +44,4^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₄H₂₅O₂N₃: C, 74,39%; H, 6,50%; N, 10,84%.

Encontrado: C, 74,21%; H, 6,68%; N, 10,51%. P.m.= 387,48.

(+)(1S,4S)-1-ALIL-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (72b).

I.R. (NaCl) $\nu = 1681, 1603 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,27 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, dd, J= 8,3 Hz, J= 7,2 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,55 (1H, dd, J= 8,3 Hz, J= 1,0 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,2 Hz, J= 1,0 Hz, H-8); 7,24 (5H, m, ArH); 5,96 (1H, ddt, J=17,0 Hz, J= 10,4 Hz, J= 7,0 Hz, H-2''); 5,35 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 5,31 (1H, d, J= 9,2 Hz, H-4); 5,17 (2H, m, H-3''); 4,52 (1H, t, J= 7,2 Hz, H-1); 4,20 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 2,77 (2H, m, H-1''); 2,20 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,37 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃); 0,98 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 166,5 (C-3); 161,2 (C-6); 150,6 (C-11a); 146,8 (C-10a); 135,6 (C-1'); 134,6 (C-9); 133,2 (CH₂-CH=CH₂); 128,9 (C-3',5'); 128,2 (C-2',6'); 128,0 (C-4'); 127,0, 126,9, 126,8 (C-7,8,10); 120,0 (C-6a); 119,0 (CH₂-CH=CH₂); 60,2 (C-1); 60,1 (C-4); 48,5 (N-CH₂-Ar); 40,6 (C₁-CH₂); 34,2 (CH(CH₃)₂); 20,9 (CH₃); 19,1 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +4,8^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₄H₂₅O₂N₃: C, 74,39%; H, 6,50%; N, 10,84%.

Encontrado: C, 74,36%; H, 6,67%; N, 10,26%. P.m.= 387,48.

Reacción de 41 con bromuro de bencilo.

t= 25 min., fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (9:1), rendimiento: 109 mg, (50%) de **71c**, 11 mg (5%) de **72c** y 24 mg (13%) de **74**.

(+)(1*R*,4*S*)-1,2-DIBENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA - 3,6-DIONA (71c).

P.f.= 135-137°C.

I.R. (KBr) ν = 1688, 1651, 1597 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,17 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,60 (1H, dd, J = 8,3 Hz, J = 1,2 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,2 Hz, H-8); 7,36 (5H, m, ArH); 7,12 (3H, m, ArH); 6,66 (2H, m, H-2'',6''); 5,75 (1H, d, J = 14,7 Hz, N-CH₂-Ar); 4,86 (1H, dd, J = 3,9 Hz, J = 3,5 Hz, H-1); 4,38 (1H, d, J = 3,3 Hz, H-4); 4,13 (1H, d, J = 14,7 Hz, N-CH₂-Ar); 3,52 (1H, dd, J = 14,1 Hz, J = 3,9 Hz, C₁-CH₂-Ar); 3,28 (1H, dd, J = 14,1 Hz, J = 3,5 Hz, C₁-CH₂-Ar); 2,13 (1H, dh, J = 7,0 Hz, J = 3,3 Hz, CH(CH₃)₂); 0,67 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH₃); 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,0 (C-3); 160,1 (C-6); 150,5 (C-11a); 146,5 (C-10a); 135,1 (C-1'); 134,6 (C-9); 133,7 (C-1''), 129,2 (C-3',5',2'',6''); 129,0 (C-3',5''); 128,9 (C-2',6'); 128,6 (C-3'',5''); 128,2 (C-4''); 127,7 (C-4'); 126,8 (C-8); 126,7 (C-7); 126,6 (C-10); 120,3 (C-6a); 59,7 (C-4); 58,5 (C-1); 46,3 (N-CH₂-Ar); 39,0 (C₁-CH₂-Ar); 33,4 (CH(CH₃)₂); 20,3 (CH₃); 16,5 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +158^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₈H₂₇O₂N₃: C, 76,86%; H, 6,22%; N, 9,60%.

Encontrado: C, 77,05%; H, 6,08%; N, 9,53%. P.m.= 437,54.

(-)(1*S*,4*S*)-1,2-DIBENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA -3,6-DIONA (72c).

I.R. (NaCl) ν = 1682, 1601 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,26 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,52 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,35 (3H, m, ArH); 7,27 (2H, m, ArH); 7,18 (3H, m, ArH); 6,92 (2H, m, ArH); 5,34 (1H, d, J = 9,6 Hz, H-4); 5,26 (1H, d, J = 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 4,69 (1H, dd, J = 9,2 Hz, J = 5,0 Hz, H-1); 3,48 (1H, dd, J = 13,7 Hz, J = 5,0 Hz, C₁-CH₂-Ar); 3,21 (1H, dd, J = 13,7 Hz, J = 9,2 Hz, C₁-CH₂-Ar); 2,12 (1H, dh, J = 9,6 Hz, J = 6,7 Hz, CH(CH₃)₂); 1,38 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH₃); 0,97 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 166,5 (C-3); 161,1 (C-6); 150,9 (C-11a); 146,7 (C-10a); 136,4 (C-1'); 135,3 (C-1''); 134,6 (C-9); 129,4 (C-3',5''); 129,0 (C-3'',5''); 128,7 (C-2',6'); 128,2 (C-2'',6'');

127,8 (C-4'); 127,6 (C-4''); 127,1, 127,0, 126,7 (C-7,8,10); 119,9 (C-6a); 61,8 (C-1); 60,1 (C-4); 48,1 (N-CH₂-Ar); 42,5 (C₁-CH₂-Ar); 34,3 (CH(CH₃)₂); 20,9 (CH₃); 19,4 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -6,4^\circ$ (0,19; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₈H₂₇O₂N₃: C, 76,86%; H, 6,22%; N, 9,60%.

Encontrado: C, 76,82%; H, 6,48%; N, 9,71%. P.m.= 437,54.

2-BENCIL-1-HIDROXI-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA - 3,6-DIONA (74).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,27 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,78 (1H, ddd, J= 8,3 Hz, J= 7,1 Hz, J=1,5 Hz, H-9); 7,69 (1H, dd, J= 8,3 Hz, J=1,2 Hz, H-10); 7,53 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,46 (2H, m, ArH); 7,29 (3H, m, ArH); 5,67 (1H, d, J= 3,6 Hz, H-1); 5,26 (1H, d, J= 3,6 Hz, OH); 5,25 (1H, d, J= 8,0 Hz, H-4); 5,23 (1H, d, J= 14 Hz, N-CH₂-Ar); 4,53 (1H, d, J= 14 Hz, N-CH₂-Ar); 2,07 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,02 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃); 0,97 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 164,6 (C-3); 159,9 (C-6); 150,9 (C-11a); 145,6 (C-10a); 136,4 (C-1'); 134,9 (C-9); 129,1 (C-3',5'); 128,5 (C-2',6'); 127,8 (C-4'); 127,7, 127,3, 126,9 (C-7, 8, 10); 120,7 (C-6a); 74,3 (C-1); 61,3 (C-4); 44,0 (N-CH₂-Ar); 31,7 (CH(CH₃)₂); 19,8 (CH₃); 18,7 (CH₃).

Reacción de 41 con bromuro de *p*-metilbencilo.

t= 18 min., fase móvil: éter de petróleo-éter etílico (1:1), rendimiento: 93 mg (40%) de **71d** y 13 mg (5,6%) de **72d**.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-1-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (71d).

P.f.= 157-158°C.

I.R. (KBr) ν = 1688, 1651, 1595 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,18 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J= 8,4 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,60 (1H, dd, J= 8,4 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J=7,1 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,37 (5H, m, ArH); 6,90 (2H, d, J= 7,9 Hz, H-3',5'); 6,54 (2H, d, J= 7,9 Hz, H-2',6'); 5,75 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂-Ar); 4,83 (1H, dd, J= 4,0 Hz, J= 3,3 Hz, H-1); 4,40 (1H, d, J= 3,2 Hz, H-4); 4,12 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂-Ar); 3,49 (1H, dd, J= 14,1 Hz, J= 4,0 Hz, C₁-CH₂-Ar);

3,24 (1H, dd, J= 14,1 Hz, J= 3,3 Hz, C₁-CH₂-Ar); 2,22 (3H, s, CH₃-Ar); 2,17 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,13 (3H, d, CH₃); 0,66 (3H, d, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 164,9 (C-3); 160,1 (C-6); 158,7 (C-11a); 146,6 (C-10a); 137,3 (C-1''); 135,1 (C-1'); 134,6 (C-9); 130,4 (C-4''); 129,2 (C-3'',5''); 129,0 (C-3',5'); 128,98 (C-2',6'); 128,93 (C-2'',6''); 128,2 (C-4'); 126,8, 126,6 (C-7,8,10); 120,3 (C-6a); 59,7 (C-4); 58,6 (C-1); 46,5 (N-CH₂-Ar); 38,3 (C₁-CH₂-Ar); 33,6 (CH(CH₃)₂); 21,2 (CH₃); 16,7 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +137,6° (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₉H₂₉O₂N₃: C, 74,14%; H, 6,47%; N, 9,31%.

Encontrado: C, 77,12%; H, 6,52%; N, 9,27%. P.m.= 451,56.

(-)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-1-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (72d).

I.R. (NaCl) ? = 1684, 1602 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,26 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, J= 8,4 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,53 (1H, dd, J= 8,4 Hz, J=1,2 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,20 (5H, m, ArH); 7,15 (4H, "t", J= 8,6 Hz, ArH); 5,38 (1H, d, J= 9,6 Hz, H-4); 5,25 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 4,66 (1H, dd, J= 9,3 Hz, J= 4,9 Hz, H-1); 3,45 (1H, dd, J= 4,9 Hz, J= 13,8 Hz, C1-CH₂-Ar); 3,18 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 9,3 Hz, C1-CH₂-Ar); 3,14 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 2,37 (3H, s, CH₃); 2,11 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,38 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃); 0,96 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 166,5 (C-3); 161,2 (C-6); 151,1 (C-11a); 146,8 (C-10a); 137,3 (C-1''); 135,4 (C-1'); 134,6 (C-9); 133,2 (C-4''); 129,7 (C-3'',5''); 129,3 (C-3',5'); 128,7 (C-2',6'); 128,2 (C-2'',6''); 127,8 (C-4'); 127,1, 126,9, 126,7 (C-7,8,10); 120,0 (C-6a); 61,9 (C-1); 60,1 (C-4); 48,1 (N-CH₂-Ar); 42,0 (C1-CH₂-Ar); 34,2 (CH(CH₃)₂); 21,1 (CH₃); 20,9 (CH₃); 19,3 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -11,6° (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₉H₂₉O₂N₃: C, 74,14%; H, 6,47%; N, 9,31%.

Encontrado: C, 77,39%; H, 6,61%; N, 9,28%. P.m.= 451,56.

Reacción de 41 con bromuro *p*-nitrobencilo.

$t = 25$ min., fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (96:4), rendimiento: 163 mg (66%) de **71e**
20 mg (8%) de **72e** y 13 mg (7%) de **74**.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-1-*p*-NITROBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**71e**).

P.f. = 114-116°C.

I.R. (NaCl) $\nu = 1680, 1602 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,18 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 7,95 (2H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, H-3'',5''); 7,75 (1H, ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,57 (1H, dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-10); 7,47 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-8); 7,35 (5H, m, ArH); 6,97 (2H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, H-2'',6''); 5,72 (1H, d, $J = 15,1 \text{ Hz}$, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 4,95 (1H, dd, $J = 4,9 \text{ Hz}$, $J = 3,6 \text{ Hz}$, H-1); 4,80 (1H, d, $J = 4,9 \text{ Hz}$, H-4); 4,16 (1H, d, $J = 15,1 \text{ Hz}$, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,66 (1H, dd, $J = 14,5 \text{ Hz}$, $J = 4,9 \text{ Hz}$, $\text{C}_1\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,56 (1H, dd, $J = 14,5 \text{ Hz}$, $J = 3,6 \text{ Hz}$, $\text{C}_1\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 2,19 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,09 (3H, d, $J = 6,7 \text{ Hz}$, CH_3); 0,80 (3H, d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 165,5 (C-3); 160,1 (C-6); 149,7 (C-11a); 146,9 (C-4'' NO_2); 146,3 (C-10a); 142,8 (C-1''); 135,0 (C-1'); 134,9 (C-9); 138,0 (C-3'',5''); 129,1 (C-3',5'); 128,4 (C-2',6'); 128,3 (C-4'); 127,3, 126,9, 126,7 (C-7,8,10); 59,9 (C-4); 57,9 (C-1); 46,4 ($N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 37,4 ($\text{C}_1\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 33,0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,1 (CH_3); 17,2 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +134^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_4$: C, 69,70%; H, 5,43%; N, 11,61%.

Encontrado: C, 69,66%; H, 5,33%; N, 11,43%. P.m. = 482,53.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-1-*p*-NITROBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**72e**).

I.R. (NaCl) $\nu = 1679, 1602 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,26 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 8,18 (2H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, H-3'',5''); 7,70 (1H, ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,47 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-8); 7,40 (1H, dd, $J = 8,5 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-10); 7,35 (2H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, H-2'',6''); 7,24 (3H, m, ArH); 7,04 (2H, m, ArH); 5,36 (1H, d, $J = 9,4 \text{ Hz}$, H-4); 5,16 (1H, d, $J = 14,9 \text{ Hz}$, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 4,70

(1H, t, J= 6,9 Hz, H-1); 3,76 (1H, d, J= 14,9 Hz, *N*-CH₂-Ar); 3,29 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 6,7 Hz, C₁-CH₂-Ar); 2,18 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,33 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃); 1,08 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 166,3 (C-3); 161,0 (C-6); 149,8 (C-11a); 147,2 (C-4''NO₂); 146,5 (C-10a); 144,1 (C-1''); 135,1 (C-1'); 134,8 (C-9); 130,3 (C-3'',5''); 129,0 (C-3',5'); 128,2 (C-4'); 128,1 (C-2',6'); 127,3, 127,1, 126,7 (C-7,8,10); 123,9 (C-2'',6''); 120,0 (C-6a); 61,7 (C-1); 60,1 (C-4); 48,6 (CH₂-*N*); 42,2 (CH₂-C1); 34,4 (CH(CH₃)₂); 20,8 (CH₃); 19,3 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +24,4° (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₈H₂₆O₄N₄: C, 69,70%; H, 5,43%; N, 11,61%.

Encontrado: C, 69,99%; H, 5,73%; N, 11,30%. P.m.= 482,53.

Reacción de 41 con *m*-clorobencilo.

t= 25 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (9:1), rendimiento: 129 mg (55%) de **71f** y 27 mg (12%) de **72f**.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-1-*m*-CLOROBENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**71f**).

I.R. (NaCl) ν = 1679, 1599 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,20 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,77 (1H, ddd, J= 8,4 Hz, J= 7,2 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,62 (1H, dd, J= 8,4 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,2 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,35 (2H, m, ArH); 7,20 (3H, m, ArH); 7,15 (1H, ddd, J= 7,4 Hz, J= 2,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-4); 7,06 (1H, "t", J= 7,4 Hz, H-5'); 6,67 (1H, "d", J= 1,6 Hz, H-2'); 6,66 (1H, dd, J= 7,4 Hz, H-6'); 5,73 (1H, d, J= 14,9 Hz, *N*-CH₂-Ar); 4,88 (1H, dd, J= 4,2 Hz, J= 3,6 Hz, H-1); 4,64 (1H, d, J= 4,0 Hz, H-4); 4,14 (1H, d, J= 14,9 Hz, *N*-CH₂-Ar); 3,52 (1H, dd, J= 14,2 Hz, J= 4,2 Hz, C₁-CH₂-Ar); 3,32 (1H, dd, J= 3,6 Hz, J= 14,2 Hz, C₁-CH₂-Ar); 2,20 (1H, m, dhept, J= 7,0 Hz, J= 4,0 Hz, CH(CH₃)₂); 1,14 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH₃); 0,74 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 165,1 (C-3); 160,1 (C-6); 150,2 (C-11a); 146,4 (C-10a); 136,4 (C-4''); 135,1 (C-1'); 134,7 (C-9); 134,3 (C-1''); 129,7 (C-3''); 129,4 (C-5''); 129,1 (C-3',5'); 128,7 (C-2',6'); 128,2 (C-4'); 128,1 (C-6''); 127,6 (C-2''); 127,0, 126,9, 126,7 (C-7,8,10); 120,3 (C-6a); 59,7 (C-4); 58,3 (C-1); 46,4 (*N*-CH₂-Ar); 38,2 (C₁-CH₂-Ar); 33,3 (CH(CH₃)₂); 20,2 (CH₃); 16,8 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +60,8° (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $C_{28}H_{26}ClO_2N_3$: C, 71,25%; H, 5,55%; N, 8,90%.

Encontrado: C, 71,18%; H, 5,73%; N, 8,65%. P.m.= 471,98.

(-)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-1-*m*-CLOROBENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (72f).

I.R. (NaCl) ν = 1683, 1601 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm= 8,26 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,73 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,52 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,48 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,22 (5H, m, ArH); 7,14 (2 H, m, ArH); 6,98 (2H, m, ArH); 5,50 (1H, d, J = 9,5 Hz, H-4); 5,35 (1H, d, J = 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 4,68 (1H, dd, J = 8,5 Hz, J = 5,3 Hz, H-1); 3,43 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 5,3 Hz, C₁-CH₂-Ar); 3,40 (1H, d, J = 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 3,18 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 8,5 Hz, C₁-CH₂-Ar); 2,08 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,37 (3H, d, J = 6,6 Hz, CH₃); 0,97 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm= 166,4 (C-3); 161,1 (C-6); 150,5 (C-11a); 146,6 (C-10a); 138,5 (C-4''); 135,1 (C-1'); 134,6 (C-1''); 134,7 (C-9); 130,2 (C-3''); 129,5 (C-5''); 128,9 (C-3',5'); 128,2 (C-2',6'); 128,0 (C-4'); 127,7 (C-6''); 127,6 (C-2''); 127,1, 126,7 (C-7,8,10); 120,2 (C-6a); 61,6 (C-1); 60,1 (C-4); 48,3 (N-CH₂-Ar); 42,1 (C₁-CH₂-Ar); 34,4 (CH(CH₃)₂); 20,8 (CH₃); 19,4 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -0,8^\circ$ (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para $C_{28}H_{26}ClO_2N_3$: C, 71,25%; H, 5,55%; N, 8,90%.

Encontrado: C, 71,11%; H, 5,73%; N, 8,55%. P.m.= 471,98.

Reacción de 41 con bromuro de *p*-flúorbencilo.

$t = 10$ min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 106 mg (50%) de **71h** y 34 mg (16%) de **72h**.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-1-*p*-FLÚORBENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (71h).

P.f.= 86°C.

I.R. (KBr) ν = 1675, 1653,5 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm= 8,17 (1H, dd, J = 7,9 Hz, J = 1,4 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,4 Hz, H-9); 7,60 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J = 7,9 Hz, J =

7,2 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,38 (5H, m, ArH); 6,80 (2H, dd, J= 8,6 Hz, H-2",6"); 6,65 (2H, dd, J= 8,6 Hz, J= 5,4 Hz, H-3",5"); 5,75 (1H, d, J= 14,8 Hz, N-CH₂-Ar); 4,84 (1H, "t", J= 3,7 Hz, H-1); 4,50 (1H, d, J= 3,5 Hz, H-4); 4,11 (1H, d, J= 14,8 Hz, N-CH₂-Ar); 3,51 (1H, dd, J= 14,2 Hz, J= 4,0 Hz, C₁-CH₂-Ar); 3,30 (1H, dd, J= 14,2 Hz, J= 3,5 Hz, C₁-CH₂-Ar); 2,14 (1H, d, J= 6,9 Hz, J= 3,5 Hz, CH(CH₃)₂); 1,14 (3H, d, J=6,9 Hz, CH₃); 0,68 (3H, d, J=6,9 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 165,0 (C-3); 162 (C-4", d, J= 247,0 Hz); 160 (C-6); 150,3 (C-11a); 146,5 (C-10a); 135,0 (C-9); 134,8 (C-1'); 130,7 (C-2",6", d, J= 8,0 Hz); 129,6 (C-1", d, J= 3 Hz); 129,0 (C-3',5'); 128,9 (C-2',6'); 128,3 (C-4'); 126,9, 126,8, 126,6 (C-7,8,10); 120,2 (C-6a); 115,5 (C-3",5", d, J= 21,4 Hz); 59,7 (C-4); 58,5 (C-1); 46,3 (N-CH₂-Ar); 38,0 (C₁-CH₂-Ar); 33,4 (CH(CH₃)₂); 20,3 (CH₃); 16,5 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +162° (0,25; cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₈H₂₆O₂N₃F: C, 73,82%; H, 5,71%; N, 9,22%.

Encontrado: C, 73,89%; H, 5,58%; N, 9,28%. P.m.= 455,53.

(+)(1S,4S)-2-BENCIL-1-*p*-FLÚORBENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (72h).

I.R. (KBr) ? = 1685, 1670 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,25 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,71 (1H, ddd, J= 8,5 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,50 (1H, dd, J= 8,5 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,20 (5H, m, ArH y H-2",6"); 7,05 (2H, "t", J= , H-3",5"); 6,96 (2H, m, ArH); 5,34 (1H, d, J= 9,5 Hz, H-4); 5,25 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 4,65 (1H, dd, J= 8,5 Hz, J= 5,5 Hz, H-1); 3,35 (1H, d, J= 14,0 Hz, J= 3,5 Hz, C₁-CH₂-Ar); 3,20 (1H, dd, J= 14,0 Hz, J= 8,5 Hz, C₁-CH₂-Ar); 2,11 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,38 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH₃); 0,98 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 166,5 (C-3); 162,2 (C-4", d, J= 247,0 Hz); 160,2 (C-6); 150,6 (C-11a); 146,8 (C-10a); 135,1 (C-1'); 134,7 (C-9); 132,2 (C-1", d, J= 3,4 Hz); 130,9 (C-2",6", d, J= 8,0 Hz); 128,8 (C-3',5'); 128,1 (C-2',6'); 127,9 (C-4'); 127,1, 127,0, 126,8 (C-7,8,10); 120,0 (C-6a); 115,9 (C-3",5", d, J= 21,4 Hz); 62,0 (C-1); 60,1 (C-4); 48,3 (N-CH₂-Ar); 41,6 (C₁-CH₂-Ar); 34,3 (CH(CH₃)₂); 20,9 (CH₃); 19,3 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +1,4° (0,25; cloroformo).

Análisis, calculado para C₂₈H₂₆O₂N₃F: C, 73,82%; H, 5,71%; N, 9,22%.

Encontrado: C, 73,79%; H, 5,68%; N, 9,18%. P.m.= 455,53.

Reacción de 41 con bromuro de 2-naftilmetilo.

t= 10 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (9:1), rendimiento 96 mg, 40% rto de **71g** y 21 mg, 9% de **72g**.

(+)(1*R*,4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-1(2-NAFTILMETIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (71g).

I.R. (NaCl) ν = 1680, 1599 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,17 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,79 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,72 (1H, m, ArH); 7,65 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,57 (3H, m, ArH); 7,48 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,30 (7H, m, ArH); 7,19 (1H, sa, H-1"); 6,78 (1H, dd, J = 8,3 Hz, J = 1,6 Hz, H-3"); 5,77 (1H, d, J = 14,8 Hz, N-CH₂-Ar); 4,98 (1H, "t", J = 3,7 Hz, H-1); 4,42 (1H, d, J = 3,8 Hz, H-4); 4,25 (1H, d, J = 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 3,71 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 3,8 Hz, C₁-CH₂-Ar); 3,51 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 3,8 Hz, C₁-CH₂-Ar); 2,15 (1H, dhep, J = 3,8 Hz, J = 6,9 Hz, CH(CH₃)₂); 1,08 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH₃); 0,72 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,1 (C-3); 160,0 (C-6); 150,7 (C-11a); 146,6 (C-10a); 135,3 (C-1'); 134,7 (C-9); 133,0 (C-2"); 132,3 (C-8a"); 131,5 (C-4a"); 129,0 (C-3',5'); 128,8 (C-2',6'); 128,3 (C-4'); 128,2 (C-3"); 128,17 (C-5"); 127,6 (C-8"); 127,3 (C-4"); 126,9, 126,8, 126,75 (C-7,8,10); 126,7 (C-1"); 126,3 (C-4"); 126,0 (C-6"); 120,3 (C-6a); 59,7 (C-4); 58,6 (C-1); 46,4 (N-CH₂-Ar); 38,8 (C₁-CH₂-Ar); 33,2 (CH(CH₃)₂); 20,2 (CH₃); 16,7 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +172^\circ$ (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para C₃₂H₂₉O₂N₃: C, 78,83%; H, 5,99%; N, 8,62%.

Encontrado: C, 78,43%; H, 6,19%; N, 8,34%. P.m. = 487,60.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-1(2-NAFTILMETIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (72g).

I.R. (NaCl) ν = 1684, 1600 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,27 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,85 (2H, m, ArH); 7,73 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,69 (1H, sa, ArH); 7,54 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,3

Hz, H-10); 7,48 (4H, m, ArH); 7,44 (1H, ddd, J= 1,3 Hz, J= 7,1 Hz, J= 8,0 Hz, H-8); 7,18 (3H, m, ArH); 6,88 (2H, m, ArH); 5,36 (1H, d, J= 9,6 Hz, H-4); 5,21 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 4,83 (1H, dd, J= 4,8 Hz, J= 9,2 Hz, H-1); 3,66 (1H, dd, J= 4,8 Hz, J= 13,8 Hz, C₁-CH₂-Ar); 3,39 (1H, dd, J= 9,2 Hz, J= 13,8 Hz, C₁-CH₂-Ar); 3,21 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 2,21 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,39 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃); 0,98 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 166,5 (C-3); 161,2 (C-6); 151,1 (C-11a); 146,7 (C-10a); 135,3 (C-1'); 134,7 (C-9); 133,8 (C-2''); 133,4 (C-8a''); 132,5 (C-4a''); 128,8 (C-3''); 128,7 (C-3',5'); 128,2 (C-5''); 128,17 (C-2',6'); 127,8 (C-4'); 127,7 (C-8''); 127,6 (C-4''); 127,1 (C-1''); 127,08, 127,0, 126,7 (C-7,8,10); 126,5 (C-7''); 126,1 (C-6''); 120,0 (C-6a); 61,8 (C-1); 60,1 (C-4); 48,3 (N-CH₂-Ar); 42,8 (C₁-CH₂-Ar); 34,3 (CH(CH₃)₂); 20,9 (CH₃); 19,3 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +36,8° (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₃₂H₂₉O₂N₃: C, 78,83%; H, 5,99%; N, 8,62%.

Encontrado: C, 78,50%; H, 6,23%; N, 8,31%. P.m.= 487,60.

4.2.2.2.b. Estudio de dilaquilación.

Síntesis de 73 a partir de 41.

(4S)-1,1-dialquil-2-bencil-4-isopropil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-dionas.

Método general:

A una solución de 0,5 mmoles de **41** en 10 ml de THF anhidro y 1 mmol de DMI en un aparato Schlenk con atmósfera de argón y agitación. Se adicionan a -78°C 1 mmol de una solución 1M de LHMDs en THF y se dejan reaccionar 10 min. Seguidamente se adiciona 1 mmol del haluro de alquilo disuelto en 5 ml de THF anhidro, y se agita a -78°C durante 10 min. Se amplía el tiempo de reacción elevando la temperatura de reacción a 0°C durante un tiempo t. Se adiciona hielo y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna “flash” de gel de sílice de 35-70 μm , obteniéndose en primer lugar el 1,1-dialquil-derivado, seguido del *trans*-derivado y del *cis*-derivado si los hubiese.

Síntesis de 73b.

t = 40 min., fase móvil: éter de petróleo–acetato de etilo (6:4), rendimiento 39 mg (18%) de **73b** y 27 mg (14%) de **71b**.

(+)(4S)-1,1-DIALIL-2-BENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (73b).

I.R. (NaCl) $\nu = 1681, 1603 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,22 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, J = 7 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,64 (1H, dd, J = 8,3 Hz, J = 1,3 Hz, H-10); 7,49 (2H, m, ArH); 7,46 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7 Hz, J = 1,3 Hz, H-8); 7,30 (3H, m, ArH); 5,48 (1H, m, H-2''); 5,25 (1H, m, H-2'''); 5,18 (1H, d, J = 5 Hz, H-4); 5,16 (1H, d, J = 15,1 Hz, N-CH₂-Ar); 4,88 (3H, m, H-3'', H-3'''); 4,70 (1H,

dd, J= 1,6 Hz, J= 17 Hz, H-3'''); 4,50 (1H, d, J= 15,1 Hz, N-CH₂-Ar); 3,24 (1H, dd, J= 14,5 Hz, J= 8,0 Hz, H-1''); 2,85 (3H, m, H-1'' y H-1'''); 2,22 (1H, m, CH(CH₃)₂); 1,09 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃); 0,95 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 166,8 (C-3); 160,9 (C-6); 152,1 (C-11a); 146,8 (C-10a); 138,1 (C-1'); 134,5 (C-9); 132,1 (CH₂-CH=CH₂); 130,0 (CH₂-CH=CH₂); 128,8 (C-3',5'); 128,5 (C-2',6'); 127,5 (C-4'); 127,0, 126,72, 126,70 (C-7,8,10); 120,8 (CH₂-CH=CH₂); 120,1 CH₂-CH=CH₂; 119,9 (C-6a); 59,5 (C-4); 46,2 (N-CH₂-Ar); 45,7 (CH₂-CH=CH₂); 42,8 (CH₂-CH=CH₂); 34,3 (CH(CH₃)₂); 20,1 (CH₃); 18,6 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +34,6° (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₇H₂₉O₂N₃: C, 75,85%; H, 6,84%; N, 9,83%.

Encontrado: C, 76,13%; H, 7,22%; N, 9,35%. P.m.=427,54.

Síntesis de 73c.

t= 70 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (85:15), rendimiento: 140 mg (53%) de **73c** y 29 mg (13%) de **72c**.

(+)(4S)-1,1,2-TRIBENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA - 3,6-DIONA (73c).

P.f.= 144-145°C.

I.R. (KBr) ν = 1687, 1656, 1588 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,18 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,85 (1H, ddd, J= 8,4 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,78 (1H, dd, J= 8,2 Hz, J= 1,3 Hz, H-10); 7,5 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,3 Hz, H-8); 7,20 (5H, m, ArH); 7,00 (6H, m, ArH); 6,75 (2H, m, ArH); 6,55 (2H, m, ArH); 5,53 (1H, d, J=14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 4,72 (1H, d, J=14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 4,39 (1H, d, J= 5,4 Hz, H-4); 4,18 (1H, d, J= 14,3 Hz, C1-CH₂-Ar); 3,67 (1H, d, J=13,9 Hz, C1-CH₂-Ar); 3,56 (1H, d, J= 13,9 Hz, C1-CH₂-Ar); 3,50 (1H, d, J=14,3 Hz, C1-CH₂-Ar); 1,44 (1H, m, CH(CH₃)₂); 0,72 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃); 0,39 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 167,0 (C-3); 160,5 (C-6); 151,9 (C-11a); 146,3 (C-10a); 138,2 (C-1''); 135,4 (C-1'); 134,6 (C-9); 133,9 (C-1'''); 131,2 (C-3',5'); 129,6 (C-3'',5''); 129,0 (C-3''',5'''); 128,6 (C-2',6'); 128,2 (C-2'',6''); 127,8 (C-2''',6'''); 127,7 (C-4'); 127,6 (C-4''); 126,9 (C-4'''); 126,8,

126,7 (C-7,8,10); 120,2 (C-6a); 72,7 (C-1); 59,1 (C-4); 48,7 (N-CH₂-Ar); 47,9 (C1-CH₂-Ar); 43,8 (C1-CH₂-Ar); 34,2 (CH(CH₃)₂); 20,1 (CH₃); 17,8 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +21,2^\circ$ (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para C₃₅H₃₃O₂N₃: C, 79,67%; H, 6,30%; N, 7,96%.

Encontrado: C, 79,26%; H, 6,16%; N, 7,66%. P.m.= 527,66.

(+)(4S)-2-BENCIL-1,1-DI-*p*-FLÚORBENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (73h).

t_R = 33 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 40 mg (14%) de **73h**, 77 mg (34%) de **71h** y 46 mg (20%) de **72h**.

I.R. (KBr) $\nu = 1684, 1654 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm = 8,18 (1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,0 Hz); 7,84 (1H, ddd, J = 1,5 Hz, J = 7,0 Hz, J = 8,2 Hz); 7,78 (1H, dd, J = 1,4 Hz, J = 8,2 Hz); 7,55 (2H, m, ArH); 7,50 (1H, ddd, J = 1,4 Hz, J = 7 Hz, J = 8,0 Hz); 7,38 (3H, m, ArH); 6,67 (2H, t, J = 8,7 Hz, H-3'',5''); 6,57 (2H, s, ArH); 6,52 (2H, s, ArH); 6,48 (2H, dd, J = 8,7 Hz, J = 5,3 Hz, H-2'',6''); 5,60 (1H, d, J = 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 4,63 (1H, d, J = 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 4,44 (1H, d, J = 5,4 Hz, H-4); 4,06 (1H, d, J = 14,3 Hz, C1-CH₂-Ar); 3,58 (1H, d, J = 13,9 Hz, C1-CH₂-Ar); 3,50 (1H, d, J = 13,9 Hz, C1-CH₂-Ar); 3,44 (1H, d, J = 14,3 Hz, C1-CH₂-Ar); 1,44 (1H, m, CH(CH₃)₂); 0,73 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH₃); 0,37 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm = 166,9 (C-3); 161,9 (C-4'', d, J = 248,0 Hz); 161,7 (C-4''', d, J = 246,0 Hz); 160,2 (C-6); 151,5 (C-11a); 146,1 (C-10a); 138,1*; 134,8 (C-9); 132,8 (C-2'',6'', d, J = 7,8 Hz); 130,9 (C-1''); 130,7 (C-2''',6''', d, J = 8,0 Hz); 129,6 (C-3',5'); 129,5 (C-1'''); 128,8 (C-2',6'); 127,9 (C-4'); 127,0, 126,9, 126,7 (C-7,8,10); 120,0 (C-6a); 115,4 (C-3'',5'', d, J = 21,3 Hz); 114,5 (C-3''',5''', d, J = 20,9 Hz); 72,8 (C-1); 58,8 (C-4); 47,6 (N-CH₂-Ar); 47,5 (C₁-CH₂-Ar); 42,6 (C₁-CH₂-Ar); 34,0 (CH(CH₃)₂); 19,8 (CH₃); 17,5 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₃₅H₃₁O₂N₃F₂: C, 74,57%; H, 5,50%; N, 7,45%.

Encontrado: C, 74,39%; H, 5,62%; N, 7,56%. P.m.= 563,64.

4.2.2.2.c. Transformación de **71h**, (+)(1*R*,4*S*) en **72h**, (+)(1*S*,4*S*)

**2-BENCIL-1-*p*-FLÚORBENCIL-4-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA.**

A 32 mg (0,07 mmoles) de **71h** disueltos en 5 ml de THF anhidro en un aparato Schlenk con atmósfera de argón a -78° se adicionan 0,7 ml de una solución 1M de LHMDs (0,7 mmoles) se agita durante 7 minutos a -78°, y se deja a temperatura ambiente durante 8 minutos. Se adicionan 5 ml de una solución de cloruro amónico, y se extra con diclorometano. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío rindiendo un crudo que se cromatografía en columna “flash” (gel de sílice de 35-70 μ m) con tolueno-acetato de etilo (95:5), obteniéndose 28 mg (87,5%) de **72h** y recuperándose 3 mg (9,3%) de **71h**.

4.2.2.3.- Estudio de reactividad de (1'*R*,4*S*) y (1'*S*,4*S*)-2-1'-FENILETIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (42 y 43).

Método general:

A una solución de 0,5 mmoles de **42** ó **43** en 10 ml de THF anhidro enfriada a -78°C en un aparato Schlenk, con atmósfera de argón y agitación se adicionan 0,6 ml de una solución 1M LHMDS en THF y se deja reaccionar 10 min. Seguidamente se adicionan 0,5 mmoles del haluro de alquilo disueltos en 5 ml de THF anhidro, y se agita a -78 °C durante 10 min. Se amplía el tiempo de reacción elevando la temperatura de la reacción a 0°C durante un tiempo t. Se adiciona hielo y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío y se cromatografía en columna “flash” de gel de sílice de 35-70 μ m, obteniéndose en primer lugar los derivados dialquilados, seguidos del derivado *trans* monoalquilado y del derivado *cis* monoalquilado.

Reacción de 42 con yoduro de metilo.

t= 10 min., fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 42 mg (23%) de **81a** y 131 mg (76%) de **79a**.

(+)(1'*R*,4*S*)-2(1-FENILETIL)-1,1,4-TRIMETIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (81a).

P.f.= 60-61°C.

I.R. (KBr) ν = 1684, 1654 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,2 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,4 Hz, H-7); 7,7 (1H, ddd, J = 8,2 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,4 Hz, H-9); 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz, H-10); 7,4 (6H, m, fenilo, H-8); 6,04 (1H, c, J = 7,1 Hz, H-1'); 4,61 (1H, c, J = 6,8 Hz, H-4); 2,06 (3H, s, CH_3 -1); 2,04 (3H, s, CH_3 -1); 1,65 (3H, d, J = 7,1 Hz, CH_3 -1'); 0,9 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH_3 -4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 169,9 (C-3); 162,03 (C-6); 152,5 (C-11a); 146,3 (C-10a); 139,5 (C-1'); 134,4 (C-9); 128,7 (C-3',5'); 128,1 (C-4'); 127,9 (C-2',6'); 126,8, 126,7, 126,1 (C-7,8,10); 121,6 (C-6a); 64,8 (C-1); 52,9 (C-4); 52,1 (C-1'); 25,4 (CH_3); 24,6 (CH_3); 24,2 (CH_3); 16,5 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +83,4^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 73,11; H, 6,41%; N, 11,63%.

Encontrado: C, 72,89%; H, 6,55%; N, 11,42%. P.m. = 361,44.

(+)(1'R,1S,4S)-2(1-FENILETIL)-1,4-DIMETIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]

QUINAZOLINA-3,6-DIONA (79a).

I.R. (NaCl) ν = 1682, 1660 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,18 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,68 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,54 (1H, d, J = 7,7 Hz, H-10); 7,36 (6H, m, fenilo, H-8); 6,05 (1H, c, J = 7,1 Hz, H-4); 5,34 (1H, c, J = 7,2 Hz, H-1); 4,61 (1H, c, J = 7,0 Hz, H-7); 1,69 (3H, d, J = 7,1 Hz, CH_3 -4); 1,55 (3H, d, J = 7,2 Hz, CH_3 -1'); 0,92 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH_3 -1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 167,2 (C-3); 160,4 (C-6); 152,7 (C-11a); 147,4 (C-10a); 139,4 (C-1'); 134,8 (C-9); 128,9 (C-3',5'); 128,4 (C-4'); 128,2 (C-2',6'); 127,1, 126,9 (C-7,8,10); 120,3 (C-6a); 53,1 (C-1); 52,9 (C-4); 51,3 (C-1'); 23,3 (CH_3); 18,6 (CH_3); 16,2 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +120^\circ$ (0,3; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 72,60; H, 6,09%; N, 12,09%.

Encontrado: C, 72,43%; H, 6,21%; N, 12,32%. P.m. = 347,41.

Reacción de 42 con bromuro de alilo.

t_r = 23 min., fase móvil: tolueno-acetato de etilo (8:2), rendimiento: 8 mg (5,4%) de **80b**, 53 mg (36%) de **79b**.

(+)(1'R,1R,4S)-1-ALIL-2(1-FENILETIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]

QUINAZOLINA-3,6-DIONA (80b).

I.R. (NaCl) ν = 1682, 1662 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,21 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,71 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,52 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 8,4 Hz, H-10); 7,44 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,2 Hz, H-8); 7,37 (5H, m, fenilo); 5,76 (1H, c, J = 7,2 Hz, H-1'); 5,52 (1H, dddd, J = 17,0 Hz, J = 10,2 Hz, J = 7,9 Hz, J = 6,0 Hz, H-2''); 5,11 (1H, c, J = 6,6 Hz, H-4); 5,01 (1H, ddd, J = 10,2 Hz, J = 2,5 Hz, J = 1,4 Hz, H-3''); 4,83 (1H, dd, J = 17,0 Hz, J = 2,5 Hz, J = 1,4 Hz, H-3''); 4,46 (1H, dd, J = 4,9 Hz, J = 3,1 Hz, H-1); 2,76 (1H, ddd, J = 14,3 Hz, J = 6,0 Hz, J = 4,9 Hz, H-1'); 2,64 (1H, ddd, J = 14,3 Hz, J = 7,9 Hz, J = 3,1 Hz, J = 1,4 Hz, H-2''); 1,8 (3H, d, J = 7,2 Hz, CH_3 -1'); 1,73 (3H, d, J = 6,6 Hz, CH_3 -4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,8 (C-3); 160,5 (C-6); 150,7 (C-11a); 146,8 (C-10a); 138,5 (C-1'); 134,8 (C-9); 129,8 (C-2''); 128,9 (C-3',5'); 128,2 (C-4'); 127,6 (C-2',6'); 126,9, 126,8, 126,6 (C-7,8,10); 121,8 (C-3''); 120,4 (C-6a); 57,6, 54,3, 53,1 (C-1,1',4); 41,5 (CH_2); 21,0 (CH_3); 17,9 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +102^\circ$ (0,16; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 73,97; H, 6,21%; N, 11,25%.

Encontrado: C, 73,69 %; H, 6,10 %; N, 11,30 %. P.m.= 373,45.

(+)(1'R,1S,4S)-1-ALIL-2(1-FENILETIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (79b).

I.R. (NaCl) ν = 1682, 1662 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,25 (1H, dd, J = 7,7 Hz, J = 1,4 Hz, H-7); 7,73 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, J = 6,8 Hz, J = 1,4 Hz, H-9); 7,63 (1H, d, J = 8,3 Hz, H-10); 7,42 (6H, m, H-8, fenilo); 6,04 (1H, c, J = 7,1 Hz, H-1'); 5,47 (1H, m, H-2''); 5,34 (1H, c, J = 7,0 Hz, H-4); 4,83 (1H, ddd, J = 10,2 Hz, J = 2,7 Hz, J = 1,5 Hz, H-3'); 4,53 (1H, ddd, J = 17,2 Hz, J = 2,7 Hz, J = 1,5 Hz, H-3'); 4,48 (1H, dd, J = 10,2 Hz, J = 4,1 Hz, H-1); 2,19 (1H, m, H-1''); 1,77 (3H, d, J = 7,1 Hz, CH_3 -1'); 1,72 (1H, m, CH_2); 1,59 (3H, d, J = 7,1 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,4 (C-3); 160,7 (C-6); 150,3 (C-11a); 147,0 (C-10a); 139,1 (C-1'); 134,7 (C-9); 132,2 (C-2''); 129,0 (C-3',5'); 128,6 (C-4'); 128,5 (C-2',6'); 128,3 (C-4'); 128,0, 127,0, 126,7 (C-7,8,10); 120,4 (C-6a); 118,5 (C-3''); 57,4, 53,2, 51,9 (C-1',1,4); 41,4 (C-1''); 18,9 (CH_3); 16,4 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +109,4^\circ$ (0,27; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 73,97; H, 6,21%; N, 11,25%.

Encontrado: C, 73,78%; H, 6,41%; N, 11,45%. P.m.= 373,45.

Reacción de 42 con bromuro de bencilo.

t_R = 25 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (8:2), rendimiento: 18 mg (14%) de **80c**, 55 mg (43%) de **79c**.

(+)(1'*R*,1*R*,4*S*)-1-BENCIL-2(1-FENILETIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**80c**).

I.R. (NaCl) ν = 1684, 1660 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm = 8,14 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,73 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz, H-10); 7,44 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,38 (4H, m, fenilo); 7,2 (2H, m, ArH); 7,1 (2H, m, ArH); 6,65 (2H, m, ArH); 5,9 (1H, c, J = 7,2 Hz, H-1'); 4,71 (1H, t, J = 3,7 Hz, H-1); 3,67 (1H, c, J = 6,6 Hz, H-4); 3,31 (1H, dd, J = 3,8 Hz, J = 13,6 Hz, CH₂); 3,16 (1H, dd, J = 13,6 Hz, J = 3,6 Hz, CH₂); 1,97 (3H, d, J = 7,2 Hz, CH₃-1'); 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz, CH₃-4).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm = 168,3 (C-3); 160,4 (C-6); 150,4 (C-11a); 146,6 (C-10a); 139,5 (C-1'); 134,6 (C-9); 133,6 (C-1''); 129,8 (C-3'',5''); 129 (C-3',5'); 128,5 (C-2',6'); 128,2, 127,9 (C-4',4''); 127,4 (C-2'',6''); 126,7, 126,6, 126,4 (C-7,8,10); 120,7 (C-6a); 58,1, 54,3, 52,9 (C-1,1',4); 44 (CH₂); 20,4 (CH₃); 18,7 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +127° (0,20; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₇H₂₅O₂N₃: C, 76,57; H, 5,95%; N, 9,92%.

Encontrado: C, 76,46%; H, 5,78%; N, 10,13%. P.m.= 423,51.

(+)(1'R,1S,4S)-1-BENCIL-2,1'-FENILETIL-4-METIL-2,4-DIHI-DRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (79c).

I.R. (NaCl) ν = 1684, 1661 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,23 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-7); 7,66 (1H, ddd, J= 8,4 Hz, J= 6,9 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,58 (1H, d, J= 8,4 Hz, H-10); 7,4 (6H, m, fenilo, H-8); 7,1 (3H, m, H-2'',4'',6''); 6,5 (2H, dd, J= 7,4 Hz, J= 1,2 Hz, H-3'',5''); 6,02 (1H, c, J= 7 Hz, H-1'); 5,32 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 4,65 (1H, dd, J= 9,4 Hz, J= 4,5 Hz, H-1); 2,68 (1H, dd, J= 13,5 Hz, J= 9,4 Hz, CH_2); 2,48 (1H, dd, J= 13,5 Hz, J= 4,5 Hz, CH_2); 1,64 (3H, d, J= 7 Hz, CH_3 -1'); 1,62 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH_3 -4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,5 (C-3); 160,7 (C-6); 149,7 (C-11a); 146,8 (C-10a); 139,2 (C-1'); 135,5 (C-1''); 134,7 (C-4''); 129,2 (C-3'',5''); 128,95 (C-2'',6''); 128,5 (C-3',5'); 128,2 (C-2',6'); 127,8 (C-4'); 126,9, 126,8, 126,4 (C-7,8,10); 120,3 (C-6a); 59,3, 53,4, 52,7 (C-1,1',4); 43 (CH_2), 18,5 (CH_3); 16,7 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = +120^\circ$ (0,27; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 76,57; H, 5,95%; N, 9,92%.

Encontrado: C, 76,68%; H, 6,22%; N, 10,21%. P.m.= 423,51.

Reacción 42 con bromuro de *p*-flúorbencilo.

$t = 30$ min., fase móvil: éter etílico–hexano (8:2), rendimiento: 12 mg (9%) de **80d** y 95 mg (72%) de **79d**.

(+)(1'R,1R,4S)-1-*p*-FLÚORBENCIL-2(1-FENILETIL)-4-METIL-2,4-DIHI-DRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (80d).

P.f.= 118-120°C.

I.R. (KBr) ν = 1671, 1658 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,15 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,4 Hz, H-7); 7,73 (1H, ddd, J= 8,4 Hz, J= 6,9 Hz, J= 1,4 Hz, H-9); 7,54 (1H, d, J= 8,4 Hz, H-10); 7,44 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 6,9 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,38 (5H, m, fenilo); 6,80 (2H, t, J= 8,6 Hz, H-3'',5''); 6,61 (2H, dd, J= 8,6 Hz, J= 5,3 Hz, H-2'',6''); 5,87 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-1'); 4,69 (1H, t, J= 3,8 Hz, H-1); 3,86 (1H, c, J= 6,6 Hz, H-4); 3,27

(1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 4 Hz, CH₂); 3,15 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 3,6 Hz, CH₂); 1,95 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH₃-1'); 1,54 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃-4).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 168,2 (C-3); 162,4 (d, J= 246,2 Hz, C-4''); 160,3 (C-6); 150,05 (C-11a); 146,6 (C-10a); 139,4 (C-1'); 134,7 (C-9); 131,5 (d, J= 8,0 Hz, C-2'',6''); 129,2 (C-3',5'); 128,4 (C-4'); 127,6 (C-2',6'); 127,0, 126,8, 126,7 (C-7, 8, 10); 120,6 (C-6a); 115,75 (d, J= 21,2 Hz, C-3'',5''); 58,3, 54,5, 52,9 (C-1,1',4); 43,0 (CH₂); 20,5 (CH₃); 18,7 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +92° (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₇H₂₄O₂N₃F: C, 73,45; H, 5,48%; N, 9,52%.

Encontrado: C, 73,62%; H, 5,63%; N, 9,68%. P.m.= 441,50.

(+)(1'R,1S,4S)-1-*p*-FLÚORBENCIL-2(1-FENILETIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (79d).

I.R. (NaCl) ?= 1684, 1661 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,24 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,4 Hz, H-7); 7,67 (1H, ddd, J= 8,6 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,4 Hz, H-9); 7,58 (1H, d, J= 8,6 Hz, H-10); 7,46 (6H, m, H-8, fenilo); 6,72 (2H, t, J= 8,6 Hz, H-3'',5''); 6,41 (2H, dd, J= 8,6 Hz, J= 5,3 Hz, H-2'',6''); 6,08 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-1'); 5,34 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 4,57 (1H, dd, J= 9,9 Hz, J= 4,2 Hz, H-1); 2,65 (1H, dd, J= 13,7 Hz, J= 9,9 Hz, CH₂); 2,39 (1H, dd, J= 13,7 Hz, J= 4,2 Hz, CH₂); 1,71 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH₃); 1,61 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 167,5 (C-3); 165,2 (d, J= 248,0 Hz, C-4''); 160,7 (C-6); 149,3 (C-11a); 146,7 (C-10a); 139,1 (C-1'); 134,8 (C-9); 131,3 (d, J= 3,2 Hz, C-1''); 130,9 (d, J= 8,0 Hz, C-2'',6''); 129,1 (C-3',5'); 128,8 (C-2',6'); 128,05 (C-4'); 127,2, 127,0, 126,7 (C-7,8,10); 120,1 (C-6a); 115,2 (d, J= 21,2 Hz, C-3'',5''); 59,0 (C-1); 53,3, 52,3 (C-1',4); 42,2 (CH₂); 18,7 (CH₃); 16,6 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +123,7° (0,27; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₇H₂₄O₂N₃F: C, 73,45; H, 5,48%; N, 9,52%.

Encontrado: C, 73,71%; H, 5,71%; N, 9,77%. P.m.= 441,50.

Reacción de 43 con bromuro de bencilo.

t= 45 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (8:2), rendimiento: 29 mg (14%) de **83** y 96 mg (46%) de **82**.

(-)(1'S,1R,4S)-1-BENCIL-2(1-FENILETIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**83**).

I.R. (NaCl) ν = 1686, 1657, 1599 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,15 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,2 Hz, H-7); 7,76 (1H, ddd, J= 8,3 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,62 (1H, d, J= 7,7 Hz, H-10); 7,43 (6H, m, H-8, ArH); 7,15 (1H, m, ArH); 7,03 (2H, m, ArH); 6,42 (2H, m, ArH); 6,08 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-1'); 4,98 (1H, 't', J= 3,8 Hz, H-1); 3,55 (1H, c, J= 6,6 Hz, H-4); 2,73 (1H, dd, J= 13,6 Hz, J= 3,6 Hz, CH_2); 2,24 (1H, J= 13,6 Hz, J= 4,0 Hz, CH_2); 1,73 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH_3 -1'); 1,49 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,8 (C-3); 160,5 (C-6); 150,6 (C-11a); 146,6 (C-10a); 139,2 (C-1'); 134,7 (C-9); 133,6 (C-1''); 129,9 (C-3'',5''); 129,1 (C-2'',6''); 128,9 (C-3',5'); 128,5 (C-2',6'); 128,3 (C-4''); 127,9 (C-4'); 126,9, 126,8, 126,6 (C-7,8,10); 120,8 (C-6a); 57,7, 53,2, 53,1 (C-1,1',4); 42,7 (CH_2); 20,1 (CH_3); 17,7 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -42,4^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 76,50%; H, 5,90%; N, 9,91%.

Encontrado: C, 76,15%; H, 6,11%; N, 10,01%. P.m.= 423,51.

(+)(1'S,1S,4S)-1-BENCIL-2(1-FENILETIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**82**).

I.R. (NaCl) ν = 1682, 1659 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,23 (1H, dd, J= 8,2 Hz, J= 1,3 Hz, H-7); 7,65 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,3 Hz, H-9); 7,43 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,35 (1H, d, J= 8,1 Hz, H-10); 7,26 (5H, m, ArH); 7,18 (3H, m, ArH); 6,98 (2H, m, ArH); 5,91 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-1'); 5,32 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-4); 4,54 (1H, dd, J= 7,7 Hz, J= 4,8 Hz, H-1); 3,38 (1H, dd, J= 14,0 Hz, J= 4,8 Hz, CH_2); 3,24 (1H, dd, J= 14,0 Hz, J= 7,7 Hz, CH_2); 1,75 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH_3 -1'); 1,53 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH_3 -1').

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,9 (C-3); 160,6 (C-6); 150,1 (C-11a); 147,0 (C-10a); 138,8 (C-1'); 135,8 (C-1''); 134,6 (C-9); 129,6 (C-3'',5''); 129,1 (C-2'',6''); 128,8 (C-3',5'); 128,38 (C-4'');

128,33 (C-4'); 127,6 (C-2',6'); 127,0, 126,6, 125,4 (C-7,8,10); 120,3 (C-6a); 59,5, 53,6, 53,0 (C-1',1,4); 44,1 (CH₂); 18,5 (CH₃); 18,3 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +27,3^\circ$ (0,33; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₇H₂₅O₂N₃: C, 76,50%; H, 5,90%; N, 9,91%.

Encontrado: C, 76,71%; H, 6,14%; N, 10,19%. P.m.= 423,51.

4.2.2.4.- Estudio de reactividad de (-)(1S)-2-BENCIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (51).

Método general:

A una solución de 0,5 mmoles de **51** en 10 ml de THF anhidro a -78°C con atmósfera de argón y agitación, se adicionan con agitación 0,6 mmoles de una solución 1M de LHMDs en THF. Al cabo de 10 min. se adicionan 0,5 mmoles del haluro de alquilo disueltos en 5 ml de THF anhidro, y se mantiene en agitación a -78°C durante un tiempo t_1 . En algunos casos fue necesario ampliar el tiempo de reacción subiendo la temperatura a 0°C un período t_2 . Se adiciona hielo y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice de 35-70 microns, obteniéndose en primer lugar los productos dialquilados, seguidos de los compuestos *trans*-4-alkilados y *cis*-4-alkilados.

Reacción de 51 con yoduro de metilo.

t_1 = 28 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (8:2), rendimiento 42 mg (25%) de **84a** y 123 mg (74%) de **85a**.

(-)(1*S*,4*R*)-2-BENCIL-1,4-DIMETIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**84a**).

I.R.(NaCl) ν = 1682, 1602 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,27 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,4 Hz, H-7); 7,74 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,4 Hz, H-9); 7,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,3 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,3 Hz, H-8); 7,33 (5H, m, ArH); 5,60 (1H, c, J = 7,1 Hz, H-4); 5,45 (1H, d, J = 15,7 Hz, N -CH₂); 4,67 (1H, c, J = 6,7 Hz, H-1); 4,30 (1H, d, J = 15,7 Hz, N -CH₂); 1,79 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH₃); 1,69 (3H, d, J = 7,1 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 168,8 (C-3); 160,2 (C-6); 150,8 (C-11a); 147,0 (C-10a); 136,5 (C-1'); 134,5 (C-9); 128,9 (C-3',5'); 127,6 (C-4'); 127,4, 127,1, 126,7 (C-7,8,10); 127 (C-2',6'); 120,4 (C-6a); 52,7 (C-1); 51,9 (C-4); 45,4 (N -CH₂-Ar); 17,1 (CH₃); 16,1 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -120^\circ$ (0,27, cloroformo) e.e. = 80%.

Análisis calculado para C₂₀H₁₉O₂N₃: C, 71,98 %; H, 5,69%; N, 12,59%.

Encontrado: C, 71,95%; H, 5,97%; N, 12,32%. P.m. = 333,38.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-1,4-DIMETIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA -3,6-DIONA (**85a**).

I.R., RMN ^1H y ^{13}C idénticos al producto **60**.

$[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ (0,25, cloroformo) e.e. = 80%.

Análisis calculado para C₂₀H₁₉O₂N₃: C, 71,98 %; H, 5,69%; N, 12,59%.

Encontrado: C, 71,59%; H, 5,54%; N, 12,19%. P.m. = 333,38.

Reacción de 51 con bromuro de alilo.

Método A:

t_1 = 10 min., t_2 = 10 min., fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (9:1), rendimiento 35 mg (48%) de **84b** y 4 mg (5%) de **85b**.

Método B:

Se empleó un exceso de bromuro de alilo, $t_1 = 20$ min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (8:2), rendimiento 35 mg (18%) de **86b**, 44 mg (25%) de **84b** y 45 mg (25%) de **85b**.

(-)(1S)-4,4-DIALIL-2-BENCIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA - 3,6-DIONA (86b).

P.f. = 68–70 °C (fase móvil).

I.R.(KBr) $\nu = 1676, 1662, 1638 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,23 (1H, dd, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 7,69 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,48 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,0 \text{ Hz}$, H-10); 7,42 (1H, ddd, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 1,0 \text{ Hz}$, H-8); 7,30 (5H, m, ArH); 5,67 (1H, dddd, $J = 17,0 \text{ Hz}$, $J = 10,1 \text{ Hz}$, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H-2''); 5,53 (1H, d, $J = 14,8 \text{ Hz}$, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 5,25 (1H, dddd, $J = 17,0 \text{ Hz}$, $J = 10,0 \text{ Hz}$, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H-2''); 5,12 (1H, dd, $J = 17,0 \text{ Hz}$, $J = 1,8 \text{ Hz}$, H-3''); 5,08 (1H, dd, $J = 10,1 \text{ Hz}$, $J = 1,8 \text{ Hz}$, H-3''); 4,90 (1H, d, $J = 17,0 \text{ Hz}$, H-3'''); 4,82 (1H, dd, $J = 10,0 \text{ Hz}$, $J = 2,0 \text{ Hz}$, H-3'''); 4,48 (1H, c, $J = 6,8 \text{ Hz}$, H-1); 4,03 (1H, d, $J = 14,8 \text{ Hz}$, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,86 (1H, dd, $J = 13,8 \text{ Hz}$, $J = 8,0 \text{ Hz}$, H-1''); 3,77 (1H, dd, $J = 13,8 \text{ Hz}$, $J = 8,0 \text{ Hz}$, H-1'''); 3,09 (2H, dd, $J = 13,8 \text{ Hz}$, $J = 7,0 \text{ Hz}$, H-1'' y H-1'''); 1,62 (3H, d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 167,1 (C-3); 161,7 (C-6); 152,4 (C-11a); 146,2 (C-10a); 135,1 (C-1'); 134,6 (C-9); 132,6 (C-2''); 131,2 (C-2'''); 128,8 (C-3',5'); 128,6 (C-2',6'); 128,0 (C-4'); 126,8, 126,0 (C-7,8,10); 121,0 (C-6a); 120,3 (C-3''); 120,0 (C-3'''); 71,5 (C-4); 54,1 (C-1); 47,4 ($N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 40,03 (C-1''); 40,01 (C-1'''); 23,1 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$ (0,28, cloroformo) e.e. = 80%.

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 75,09%; H, 6,25%; N, 10,51%.

Encontrado: C, 75,23%; H, 6,42%; N, 10,74%. P.m. = 399,49.

(-)(1S,4R)-4-ALIL-2-BENCIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA - 3,6-DIONA (84b).

I.R.(NaCl) $\nu = 1682, 1603 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,26 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 7,74 (1H, ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,62 (1H, dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-10); 7,47 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-8); 7,29 (5H, m, ArH); 5,76 (1H, ddt, $J = 16,2 \text{ Hz}$, $J = 10,8 \text{ Hz}$, $J = 7,4 \text{ Hz}$, H-2); 5,60 (1H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, H-4); 5,47 (1H, d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, $N\text{-CH}_2$); 5,02 (1H, d, $J = 10,8 \text{ Hz}$, H-3''); 4,97

(1H, dd, J= 16,2 Hz, J= 1,4 Hz, H-3''); 4,68 (1H, c, J= 6,7 Hz, H-1); 4,25 (1H, d, J= 15,5 Hz, N-CH₂); 2,90 (1H, ddd, J= 14,1 Hz, J= 7,4 Hz, J= 6 Hz, H-1''); 2,88 (1H, ddd, J= 14,1 Hz, J= 7,4 Hz, J= 6 Hz, H-1''); 1,77 (3H, d, J= 6,7 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 167,1 (C-3); 160,4 (C-6); 151,3 (C-11a); 147,0 (C-10a); 136,2 (C-1'); 134,5 (C-9); 131,2 (C-2''); 128,8 (C-3',5'); 127,7 (C-4'); 127,5 (C-2',6'); 127,3 (C-10); 127,1 (C-8); 126,7 (C-7); 120,2 (C-6a); 120,0 (C-3''); 55,4 (C-4); 53,2 (C-1); 45,8 (N-CH₂-Ar); 36,2 (C-1''); 17,4 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -128° (0,28, cloroformo) e.e.= 80%.

Análisis calculado para C₂₂H₂₁O₂N₃: C, 73,45%; H, 5,84%; N, 11,68%.

Encontrado: C, 73,34%; H, 5,99%; N, 11,82%. P.m.= 359,42.

(-)(1S,4S)-4-ALIL-2-BENCIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA - 3,6-DIONA (85b).

I.R.(NaCl) ? = 1680, 1666 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,25 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,54 (1H, dd, J= 8,2 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,31 (5H, m, ArH); 5,94 (1H, ddt, J= 14,6 Hz, J= 10,2 Hz, J= 7,3 Hz, H-2''); 5,47 (1H, t, J? 7,0 Hz, H-4); 5,30 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 5,10 (1H, d, J= 10,2 Hz, H-3''); 5,05 (1H, d, J= 14,6 Hz, H-3''); 4,57 (1H, c, J= 7,1 Hz, H-1); 4,19 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 2,84 (2H, t, J? 7,0 Hz, H-1''); 1,69 (3H, d, J= 7,1 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 165,5 (C-3); 160,5 (C-6); 151,8 (C-11a); 147,1 (C-10a); 135,4 (C-1'); 134,7 (C-9); 132,5 (C-2''); 128,9 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 126,9, 126,8, 126,7 (C-7,8,10); 120,3 (C-6a); 119,1 (C-3''); 55,8 (C-4*); 55,6 (C-1*); 47,6 (N-CH₂); 38,4 (C-1''); 21,7 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -40° (0,25, cloroformo) e.e.= 80%.

Análisis calculado para C₂₂H₂₁O₂N₃: C, 73,45%; H, 5,84%; N, 11,68%.

Encontrado: C, 73,15%; H, 5,60%; N, 11,44%. P.m.= 359,42.

Reacción de 51 con bromuro de bencilo.

Método A:

t_1 = 20 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (8:2), rendimiento: 147 mg (72%) de **84c** y 5 mg (2%) de **85c**.

Método B:

t_1 = 10 min., t_2 = 10 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (9:1), rendimiento: 60 mg (30%) de **86c**, 12 mg (2%) de **87c**, 56 mg (35%) de **84c** y 28 mg (17%) de **85c**.

(-)(1S,4R)-1,2,4-TRIBENCIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA - 3,6-DIONA (87c).

I.R.(NaCl) ν = 1684, 1654 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,24 (1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,0 Hz, H-7); 7,82 (1H, ddd, J = 1,5 Hz, J = 7,0 Hz, J = 8,0 Hz, H-9); 7,72 (1H, dd, J = 1,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 8,0 Hz, H-10); 7,52 (1H, ddd, J = 1,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 8,0 Hz, H-8); 7,33 (6H, m, ArH); 7,09 (3H, m, ArH); 6,79 (2H, m, ArH); 6,50 (2H, m, ArH); 6,34 (2H, m, ArH); 5,26 (1H, d, J = 14,7 Hz, N- CH_2); 4,61 (1H, dd, J = 2,8 Hz, J = 5,0 Hz, H-4); 4,29 (1H, d, J = 14,7 Hz, N- CH_2); 3,37 (1H, dd, J = 1,4 Hz, J = 5,0 Hz, CH_2 -4); 3,26 (1H, d, J = 13,8 Hz, CH_2 -1); 3,18 (1H, dd, J = 2,8 Hz, J = 14,0 Hz, CH_2 -4); 3,13 (1H, d, J = 13,8 Hz, CH_2 -1); 1,42 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 165,4 (C-3); 160,1 (C-6); 153,1 (C-11a); 146,6 (C-10a); 136,8 (C-1''); 134,6 (C-9); 134,5 (C-1'); 134,3 (C-1'); 129,9 (C-3',5'); 129,5 (C-3'',5''); 129,0 (C-3''',5'''); 128,4 (C-2',6'); 128,1 (C-2'',6''); 128,0 (C-2''',6'''); 127,6 (C-4'); 127,4 (C-4''); 127,1 (C-4'''); 126,8, 126,6 (C-7,8,10); 119,9 (C-6a); 67,0 (C-1); 55,3 (C-4); 48,1 (N- CH_2); 47,0 (CH_2 -1); 36,8 (CH_2 -4); 26,8 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -224^\circ$ (0,05, cloroformo) e.e. = 80%.

Análisis calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 79,26%; H, 6,86%; N, 8,40%.

Encontrado: C, 79,31%; H, 6,91%; N, 8,58%. P.m. = 499,61.

(-)(1S)-2,4,4-TRIBENCIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (86c).

P.f. = 115-117°C.

I.R.(KBr) ν = 1684, 1652 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,43 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,4 Hz, H-7); 7,69 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,4 Hz, H-9); 7,52 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,0 Hz, H-8); 7,39 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, H-10); 7,20 (9H, m, ArH); 6,85 (6H, m, ArH); 5,45 (1H, d, J = 14,9 Hz, N- CH_2 -Ar);

4,73 (1H, d, J= 13,4 Hz, CH₂-4); 4,43 (1H, d, J= 13,6 Hz, CH₂-4); 3,85 (1H, c, J= 6,8 Hz, H-1); 3,74 (1H, d, J= 13,6 Hz, CH₂-4); 3,72 (1H, d, J= 13,4 Hz, CH₂-4); 3,70 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂-Ar); 0,26 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 166,2 (C-3); 163,0 (C-6); 152,3 (C-11a); 146,2 (C-10a); 136,5 (C-1'''); 135,8 (C-1''); 134,7 (C-9); 134,3 (C-1'); 130,3 (C-3',5'); 129,6 (C-3'',5''); 128,6 (C-3''',5''',2',6'); 128,5 (C-2'',6''); 128,2 (C-2''',6'''); 127,7 (C-4'); 127,2 (C-4''); 127,0 (C-4'''); 126,9, 126,8, 126,1 (C-7,8,10); 121,2 (C-6a); 74,2 (C-4); 53,3 (C-1); 46,7 (N-CH₂); 41,1 (CH₂-4); 40,6 (CH₂-4); 20,4 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -26° (0,28, cloroformo).

Análisis calculado para C₃₃H₂₉O₂N₃: C, 79,26%; H, 6,86%; N, 8,40%.

Encontrado: C, 79,06%; H, 6,60%; N, 8,55%. P.m.= 499,61.

(-)(1S,4R)-2,4-DIBENCIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (84c).

I.R.(KBr) ? = 1682, 1595 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,31 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,4 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,4 Hz, H-9); 7,59 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,0 Hz, H-10); 7,50 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,0 Hz, H-8); 7,29 (3H, m, ArH); 7,15 (3H, m, ArH); 7,02 (2H, m, ArH); 6,79 (2H, m, ArH); 5,73 (1H, dd, J= 6,6 Hz, J= 5,0 Hz, H-4); 4,84 (1H, d, J= 15,4 Hz, N-CH₂); 4,50 (1H, d, J= 15,4 Hz, N-CH₂); 3,53 (1H, dd, J= 5,0 Hz, J= 14,0 Hz, CH₂-4); 3,47 (1H, dd, J= 14,0 Hz, J= 6,6 Hz, CH₂-4); 3,35 (1H, c, J= 6,7 Hz, H-1); 1,52 (1H, d, J= 6,7 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 166,8 (C-3); 160,5 (C-6); 151,6 (C-11a); 147,0 (C-10a); 136,3 (C-1')*; 134,9 (C-1'')*; 134,7 (C-9); 129,6 (C-3',5'); 128,5 (C-3'',5''); 127,8 (C-2',6'); 127,5 (C-4'); 127,4 (C-4''); 127,2 (C-10); 127,0(C-8); 126,7 (C-7); 120,1 (C-6a); 56,7 (C-4); 53,6 (C-1); 46,7 (N-CH₂-Ar); 37,2 (CH₂-4); 18,6 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -242° (0,28, cloroformo) e.e.= 80%.

Análisis calculado para C₂₆H₂₃O₂N₃: C, 76,26%; H, 5,66%; N, 10,25%.

Encontrado: C, 75,90%; H, 5,42%; N, 10,05%. P.m.= 409,48.

(-)(1S,4S)-2,4-DIBENCIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (85c).

P.f.= 124-126°C.

I.R.(KBr) ν = 1684, 1654 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,30 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,3 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,3 Hz, H-9); 7,55 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,0 Hz, H-10); 7,48 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,0 Hz, H-8); 7,25 (5H, m, ArH); 7,18 (3H, m, ArH); 7,03 (2H, m, ArH); 5,59 (1H, "t", J = 5,0 Hz, H-4); 5,15 (1H, d, J = 14,8 Hz, $N\text{-CH}_2$); 4,37 (1H, c, J = 7,0 Hz, H-1); 3,93 (1H, d, J = 14,8 Hz, $N\text{-CH}_2$); 3,59 (1H, dd, J = 14,1 Hz, J = 5,2 Hz, CH_2 -4); 3,52 (1H, dd, J = 14,1 Hz, J = 4,8 Hz, CH_2 -4); 0,75 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 164,7 (C-3); 160,4 (C-6); 151,9 (C-11a); 146,8 (C-10a); 135,5 (C-1')*; 135,1 (C-1'')*; 134,8 (C-9); 130,1 (C-3',5'); 128,8 (C-3'',5''); 128,7 (C-2',6'); 128,5 (C-2'',6''); 128,1 (C-4'); 127,5 (C-4''); 126,9, 126,8, 126,4 (C-7,8,10); 119,8 (C-6a); 57,2 (C-4); 54,8 (C-1); 46,7 ($N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 37,2 (CH_2 -4); 19,8 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -52^\circ$ (0,28, cloroformo) e.e. = 80%.

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 76,19%; H, 5,61%; N, 10,25%.

Encontrado: C, 76,01%; H, 5,74%; N, 10,34%. P.m. = 409,48.

Reacción con bromuro de *p*-metilbencilo.

Método A:

Se añadieron 2 equivalentes de base y 2 equivalentes de bromuro de *p*-metilbencilo. Los tiempos de reacción fueron t_1 = 3 min., t_2 = 18 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (9:1), rendimiento: 247 mg (99%) de **86d**.

Método B:

Se añadiero 2 equivalentes de base y 2 equivalentes de bromuro de *p*-metilbencilo. Los tiempos de reacción fueron t_1 = 53 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (9:1), rendimiento: 171 mg (68%) de **86d**, 12 mg (6%) de **84d** y 21 mg (10%) de **85d**.

Método C:

Se añadieron 2 equivalentes de DMI, 2 equivalentes de base y 2 equivalentes de bromuro de *p*-metilbencilo. $t_1 = 100$ min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (9:1), rendimiento: 97 mg (31%) de **88d**, 59 mg (22%) de **86d**, 15 mg (7%) de **84d** y 14 mg (6,6%) de **85d**.

Método D:

Se añadieron 2 equivalentes de DMI, 2 equivalentes de base y 2 equivalentes de bromuro de *p*-metilbencilo a una mezcla de reacción con (?) **51**, $t_1 = 10$ min., $t_2 = 15$ min., fase móvil: éter de petróleo–acetato de etilo (8:2), rendimiento: 14 mg (4%) de **88d**, 51 mg (19%) de **87d** y 79 mg (30%) de **86d**.

Método E:

$t_1 = 25$ min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (8:2), rendimiento: 186 mg (88%) de **84d** y 14 mg (7%) de **85d**.

2-BENCIL-1,4,4-TRI-*p*-METILBENCIL-1-METIL-2,4-DIHI-DRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (88d).

I.R.(NaCl) $\nu = 1681, 1651 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,41 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 7,68 (1H, ddd, $J = 8,5 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,51 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, H-8); 7,23 (3H, m, ArH); 7,15 (5H, m, ArH, H-3',5',10); 6,98 (2H, d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, H-2',6'); 6,75 (2H, d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, H-3'',5''); 6,63 (2H, d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, H-3''',5'''); 6,48 (2H, d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, H-2''',6'''); 6,32 (2H, d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, H-2'',6''); 4,80 (1H, d, $J = 15,2 \text{ Hz}$, N-CH₂); 4,48 (1H, d, $J = 13,5 \text{ Hz}$, CH₂-4); 4,28 (1H, d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, CH₂-4); 4,19 (1H, d, $J = 15,2 \text{ Hz}$, N-CH₂); 3,73 (1H, d, $J = 13,5 \text{ Hz}$, CH₂-4); 3,47 (1H, d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, CH₂-4); 2,25 (1H, d, $J = 13,8 \text{ Hz}$, CH₂-1); 2,18 (3H, s, CH₃); 2,10 (3H, s, CH₃); 2,09 (3H, s, CH₃); 1,56 (1H, d, $J = 13,8 \text{ Hz}$, CH₂-1); 1,20 (3H, s, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 167,5 (C-3); 163,3 (C-6); 152,4 (C-11a); 145,6 (C-10a); 137,3 (C-1)*; 136,8 (C-1)*; 136,1 (C-1)*; 135,9 (C-1'); 134,2 (C-9); 133,8 (C-4)*; 132,8 (C-4)*; 132,6 (C-4)*; 130,5 (C-3*,5*); 130,2 (C-3*,5*); 129,6 (C-3*,5*); 129,1 (C-3',5'); 128,6 (C-2*,6*); 128,5 (C-2*,6*); 128,0 (C-2*,6*); 127,9 (C-2',6'); 127,0 (C-4'); 126,9, 126,8, 126,7 (C-7,8,10); 121,3 (C-6a); 73,5 (C-4); 64,6 (C-1); 48,2? (N-CH₂); 47,5? (CH₂-1); 40,9 (CH₂-4); 40,6 (CH₂-4); 25,6 (CH₃); 20,9, 20,8 (3CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +8,8^\circ$ (0,25, cloroformo) e.e. = 80%.

Análisis calculado para C₄₃H₄₁O₂N₃: C, 81,67%; H, 6,48%; N, 6,64%.

Encontrado: C, 81,83%; H, 6,64%; N, 6,75%. P.m. = 631,81.

(?)(1*S*,4*R*)-2-BENCIL-1-METIL-1,4-BIS-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (87d).

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,26 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,81 (1H, ddd, J= 8,3 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,70 (1H, dd, J= 8,3 Hz, J= 1,2 Hz, H-10); 7,51 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,30 (5H, m, ArH); 6,71 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-3,5-Ar''); 6,63 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-3,5-Ar''); 6,37 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-2,6-Ar'''); 6,28 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-2,6-Ar''); 5,28 (1H, d, J= 14,8 Hz, N-CH₂); 4,61 (1H, dd, J= 5,0 Hz, J= 3,0 Hz, H-4); 4,28 (1H, d, J= 14,8 Hz, N-CH₂); 3,37 (1H, dd, J= 14,1 Hz, J= 5,0 Hz, CH₂-4); 3,23 (1H, d, J= 13,7 Hz, CH₂-1); 3,14 (1H, dd, J= 3,0 Hz, J= 14,1 Hz, CH₂-4); 3,11 (1H, d, J= 13,7 Hz, CH₂-1); 2,20 (3H, s, CH₃-Ar-C₁); 2,16 (3H, s, CH₃-Ar-C₄); 1,42 (3H, s, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 165,5 (C-3); 160,2 (C-6); 153,3 (C-11a); 146,8 (C-10a); 137,2 (C-1''); 136,9 (C-1'); 136,2 (C-1'''); 134,5 (C-9); 131,5 (C-4''); 131,2 (C-4'''); 129,8 (C-2'',6''); 129,3 (C-2,6); 129,1 (C-3'',5''); 128,9 (C-2''',6'''); 128,7 (C-3''',5'''); 128,0 (C-3,5); 127,2 (C-4'); 127,1 (C-8); 126,7 (C-10); 126,6 (C-7); 120,0 (C-6a); 67,0 (C-1); 55,5 (C-4); 47,8 (CH₂-1); 46,9 (N-CH₂); 36,5 (CH₂-4); 26,8 (CH₃); 20,9 (CH₃ Ar); 20,8 (CH₃ Ar).

Análisis calculado para C₃₅H₃₃O₂N₃: C, 79,59%; H, 6,25%; N, 7,95%.

Encontrado: C, 79,35%; H, 6,40%; N, 7,90%. P.m.= 527,66.

(+)(1*S*)-2-BENCIL-1-METIL-4,4-BIS-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (86d).

I.R.(NaCl) ? = 1682, 1654 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,42 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, J= 8,5 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,51 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,39 (1H, dd, J= 1,1 Hz, J= 8,5 Hz, H-10); 7,25 (3H, m, ArH); 6,99 (2H, d, J= 8,1 Hz, H-3',5'); 6,94 (2H, d, J= 8,1 Hz, H-2',6'); 6,78 (2H, m, ArH); 6,72 (2H, d, J= 8,2 Hz, H-3'',5''); 6,68 (2H, d, J= 8,2 Hz, H-2'',6''); 5,47 (1H, d, J= 14,9 Hz, N-CH₂); 4,65 (1H, d, J= 13,4 Hz, CH₂-4); 4,39 (1H, d, J= 13,7 Hz, CH₂-4); 3,78

(1H, c, J= 6,8 Hz, H-1); 3,68 (1H, d, J= 14,9 Hz, *N*-CH₂); 3,66 (1H, d, J= 13,4 Hz, CH₂-4); 3,65 (1H, d, J= 13,7 Hz, CH₂-4); 2,19 (3H, s, CH₃); 2,17 (3H, s, CH₃); 0,28 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 166,4 (C-3); 162,9 (C-6); 152,5 (C-11a); 146,3 (C-10a); 136,7 (C-1''); 136,2 (C-1'); 134,6 (C-9); 134,3 (C-1'); 133,4 (C-4''); 132,7 (C-4'''); 130,2 (C-3',5'); 129,5 (C-3'',5''); 129,2 (C-3''',5'''); 128,9 (C-2',6'); 128,5 (C-2'',6''); 128,4 (C-2''',6'''); 127,7 (C-4'); 127,0, 126,7, 126,2 (C-7,8,10); 121,2 (C-6a); 74,5 (C-4); 53,2 (C-1); 46,5 (*N*-CH₂); 40,5 (CH₂-4); 40,1 (CH₂-4); 20,9 (CH₃); 20,8 (CH₃); 20,3 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +19° (0,25, cloroformo) e.e.= 80%.

Análisis calculado para C₃₅H₃₃O₂N₃: C, 79,59%; H, 6,25%; N, 7,95%.

Encontrado: C, 79,82%; H, 6,42%; N, 8,15%. P.m.= 527,66.

(+)(1*S*,4*S*)-2-BENCIL-1-METIL-4-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (85d).

I.R.(NaCl) ? = 1684 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,30 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J= 8,4 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,53 (1H, dd, J= 8,4 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,48 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,1 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,27 (5H, m, ArH); 7,00 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-3'',5''); 6,90 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-2'',6''); 5,58 (1H, "t", J= 5,0 Hz, H-4); 5,45 (1H, d, J= 14,7 Hz, *N*-CH₂); 4,35 (1H, c, J= 7,0 Hz, H-1); 3,90 (1H, d, J= 14,7 Hz, *N*-CH₂); 3,56 (1H, dd, J= 14,3 Hz, J= 5,2 Hz, CH₂-4); 3,49 (1H, dd, J= 14,3 Hz, J= 4,8 Hz, CH₂-4); 2,25 (3H, s, CH₃-Ar); 0,8 (3H, d, J= 7,0 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 164,8 (C-3); 160,5 (C-6); 151,8 (C-11a); 147,1 (C-10a); 137,1 (C-1'); 135,2 (C-1''); 134,7 (C-9); 132,4 (C-4''); 129,9 (C-3',5'); 129,4 (C-3'',5''); 128,8 (C-2',6'); 128,5 (C-2'',6''); 128,0 (C-4'); 126,7, 126,6 (C-7,8,10); 120,0 (C-6a); 57,3 (C-4); 54,9 (C-1); 46,6 (*N*-CH₂); 36,9 (CH₂-4); 20,9 (CH₃); 19,7 (CH₃).

[α]_D²⁵ = +15,5° (0,09, cloroformo) e.e.= 80%.

Análisis calculado para C₂₇H₂₅O₂N₃: C, 76,57%; H, 5,90%; N, 9,91%.

Encontrado: C, 76,71%; H, 5,98%; N, 9,81%. P.m.= 423,51.

(-)(1*S*,4*R*)-2-BENCIL-1-METIL-4-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (84d).

I.R.(NaCl) ? = 1682 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,32 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,59 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,50 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,28 (3H, m, ArH); 7,12 (2H, m, ArH); 6,86 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-3'',5''); 6,68 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-2'',6''); 5,71 (1H, dd, J = 5,0 Hz, J = 6,6 Hz, H-4); 4,85 (1H, d, J = 15,4 Hz, N -CH₂); 4,51 (1H, d, J = 15,4 Hz, N -CH₂); 3,48 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 5,0 Hz, CH₂-4); 3,42 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 6,6 Hz, CH₂-4); 3,41 (1H, c, J = 6,7 Hz, H-1); 2,23 (3H, s, CH₃); 1,52 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 166,8 (C-3); 160,5 (C-6); 151,7 (C-11a); 147,0 (C-10a); 137,1 (C-4''); 136,3 (C-1'); 134,6 (C-9); 131,7 (C-1''); 129,5 (C-2'',6''); 129,2 (C-3'',5''); 128,5 (C-3,5); 127,7 (C-2',6'); 127,4 (C-4'); 127,2 (C-10); 127,0 (C-8); 126,7 (C-7); 120,1 (C-6a); 56,8 (C-4); 53,7 (C-1); 46,7 (N -CH₂); 36,8 (CH₂-4); 21,0 (CH₃); 18,7 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -180^\circ$ (0,28, cloroformo) e.e.= 80%.

Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 76,57%; H, 5,95%; N, 9,92%.

Encontrado: C, 76,65%; H, 5,85%; N, 9,79%. P.m.= 423,51.

Reacción con bromuro de *p*-nitrobencilo.

t_1 = 12 min., t_2 = 1 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (9:1), rendimiento: 29 mg (9%) de **86f**, 141 mg (62%) de **84f** y 22 mg (10%) de **85f**.

(-)(1S)-2-BENCIL-1-METIL-4,4-BIS-*p*-NITROBENCIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (86f).

I.R.(NaCl) ν = 1681, 1653, 1347 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,41 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 8,05 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-3'',5''(c)); 7,78 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,63 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-3''',5'''(t)); 7,57 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,0 Hz, H-8); 7,43 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-10); 7,32 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-2'',6''(c)); 7,27 (3H, m, ArH); 7,00 (2H, m, ArH); 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz, H-2''',6'''(t)); 5,35 (1H, d, J = 14,5 Hz, *N*-CH₂); 4,85 (1H, d, J = 13,2 Hz, CH₂-4); 4,50 (1H, d, J = 13,5 Hz, CH₂-4); 3,95 (1H, c, J = 6,8 Hz, H-1); 3,88 (1H, d, J = 13,2 Hz, CH₂-4); 3,84 (1H, d, J = 13,5 Hz, CH₂-4); 3,72 (1H, d, J = 14,5 Hz, *N*-CH₂); 0,38 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,4 (C-3); 163,1 (C-6); 151,2 (C-11a); 147,2 (C-4''); 146,9 (C-4'''); 145,9 (C-10a); 143,6 (C-1''); 142,7 (C-1'''); 135,4 (C-9); 133,9 (C-1'); 131,3 (C-2'',6''); 130,4 (C-2''',6'''); 128,8 (C-2',6'); 128,7 (C-3',5'); 127,7 (C-8); 128,1 (C-4); 126,9 (C-7); 126,6 (C-10); 123,8 (C-3'',5''); 123,3 (C-3''',5'''); 120,6 (C-6a); 72,9 (C-4); 53,7 (C-1); 47,4 (*N*-CH₂); 40,9 (CH₂-4); 40,6 (CH₂-4); 21,4 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -15° (0,3; cloroformo) e.e. = 80%.

Análisis calculado para C₃₃H₂₇O₆N₅: C, 67,16%; H, 4,57%; N, 11,87%.

Encontrado: C, 67,35%; H, 4,82%; N, 11,93%. P.m. = 589,6.

(-)(1S,4R)-2-BENCIL-1-METIL-4-*p*-NITROBENCIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (84f).

P.f. = 82-84°C.

I.R.(KBr) ν = 1669, 1647, 1343 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,28 (1H, dd, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,82 (2H, d, J = 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,76 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,60 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1 Hz, H-10); 7,50 (1H, ddd, J = 7,9 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1 Hz, H-8); 7,30 (3H, m, ArH); 7,18 (2H, m, ArH); 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz, H-2'',6''); 5,69 (1H, dd, J = 5,9 Hz, J = 4,3 Hz, H-4); 5,24 (1H, d, J = 15,2 Hz, *N*-CH₂); 4,27 (1H, d, J = 15,2 Hz, *N*-CH₂); 3,92 (1H, c, J = 6,7 Hz, H-1); 3,57 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 5,9 Hz, CH₂-4); 3,48 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 4,3 Hz, CH₂-4); 1,67 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,6 (C-3); 160,5 (C-6); 150,9 (C-11a); 147,1 (C-4''); 146,8 (C-10a); 142,7 (C-1''); 135,7 (C-1'); 135,0 (C-9); 130,4 (C-2'',6''); 128,7 (C-3',5'); 128,1 (C-2',6');

128,0 (C-4'); 127,4 (C-8); 127,3 (C-10); 126,6 (C-7); 123,5 (C-3'',5''); 120,0 (C-6a); 56,2 (C-4); 53,5 (C-1); 46,2 (N-CH₂); 36,9 (CH₂-4); 18,9 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -252^\circ$ (0,27, cloroformo) e.e.= 80%.

Análisis calculado para C₂₆H₂₂O₄N₄: C, 68,71%; H, 4,88%; N, 12,33%.

Encontrado: C, 68,91%; H, 5,00%; N, 12,61%. P.m.= 454,48.

(+)(1S,4S)-2-BENCIL-1-METIL-4-*p*-NITROBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (85f).

I.R.(NaCl) $\nu = 1682, 1602, 1346 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,27 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 8,15 (2H, d, J= 8,4 Hz, H-3'',5''); 7,77 (1H, ddd, J= 8,1 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,57 (1H, dd, J= 8,1 Hz, J= 1,0 Hz, H-10); 7,51 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,0 Hz, H-8); 7,40 (2H, d, J= 8,4 Hz, H-2'',6''); 7,28 (5H, m, ArH); 5,56 (1H, dd, J= 7,5 Hz, J= 4,2 Hz, H-4); 5,31 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂); 4,53 (1H, c, J= 7,0 Hz, H-1); 4,07 (1H, d, J= 14,7 Hz, N-CH₂); 3,55 (1H, dd, J= 13,6 Hz, J= 4,2 Hz, CH₂-4); 3,45 (1H, dd, J= 13,6 Hz, J= 7,5 Hz, CH₂-4); 1,26 (1H, d, J= 7,0 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 164,3 (C-3); 163,3 (C-6); 151,4 (C-11a); 147,2 (C-4''); 146,5 (C-10a); 143,6 (C-1''); 135,2 (C-9); 135,0 (C-1'); 130,7 (C-2'',6''); 129,0 (C-3',5'); 128,5 (C-2',6'); 128,3 (C-4'); 127,4 (C-10); 126,8 (C-7); 126,6 (C-8); 123,8 (C-3'',5''); 119,7 (C-6a); 56,7 (C-4); 55,1 (C-1); 47,4 (N-CH₂); 38,6 (CH₂-4); 21,7 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ (0,25, cloroformo) e.e.= 80%.

Análisis calculado para C₂₆H₂₂O₄N₄: C, 68,71%; H, 4,88%; N, 12,33%.

Encontrado: C, 68,49%; H, 4,63%; N, 12,29%. P.m.= 454,48.

Reacción de 51 con bromuro de *p*-flúorbencilo.

t_1 = 23 min., fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 27 mg (24%) de **84e** y 3 mg (2,6%) de **85e**. Al no disponer de cantidad suficientemente pura del derivado **85e** no se pudo describir espectroscópicamente.

(1*S*,4*R*)-2-BENCIL-1-METIL-4-*p*-FLÚORBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (84e).

RMN ^1H (CDCl_3) ? ppm= 8,30 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,58 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,53 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,30 (3H, m, ArH); 7,15 (3H, m, ArH); 6,70 (4H, m, ArF); 5,70 (1H, dd, J = 5,6 Hz, J = 4,4 Hz, H-4); 4,98 (1H, d, J = 15,3 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 4,41 (1H, d, J = 15,3 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,57 (1H, c, J = 6,7 Hz, H-1); 3,51 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 5,6 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,42 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 4,4 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 1,58 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) ? ppm= 166,4 (C-3); 162,1 (d, J = 246,5 Hz, C-4''); 160,5 (C-6); 151,4 (C-11a); 146,9 (C-10a); 136,0 (C-1'); 134,7 (C-9); 131,1 (d, J = 8,0 Hz, C-2'',6''); 130,6 (d, J = 3,3 Hz, C-4''); 128,6 (C-3',5'); 128,0 (C-2',6'); 127,6 (C-4'); 127,3, 127,1, 126,7 (C-7,8,10); 120,1 (C-6a); 115,5 (d, J = 21,3 Hz, C-3'',5''); 56,6 (C-1); 53,6 (C-4); 46,5 ($N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 36,3 ($\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 18,9 (CH_3).

P.m. = 427,47.

4.2.2.5. Estudio de reactividad de (-)(1*S*)-2-BENCIL-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**53**).

Método general:

A una solución de 0,5 mmoles de **53** en 10 ml de THF anhidro con atmósfera de argón y agitación a -78°C se adicionan con agitación 0,6 mmoles de una solución 1M de LHMDs en THF. Al cabo de 10 min., se adicionan 0,5 mmoles del haluro de alquilo disueltos en 5 ml de THF anhidro, y se mantiene la agitación durante 10 min. a -78°C . Posteriormente se eleva la temperatura de la reacción a 0°C durante un tiempo *t*. Se adiciona hielo y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna “flash” de gel de sílice de 35-70 μm , obteniéndose en primer lugar los productos 4,4-dialquilados seguidos de los compuestos *trans*-4-alquilados.

Reacción de **53** con yoduro de metilo.

t = 40 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (8:2), rendimiento: 47 mg (50%) de **90a** y 37 mg (41%) de **89a**.

(-)(1*S*)-2-BENCIL-1-ISOPROPIL-4,4-DIMETIL-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**90a**).

P.f. = $118-120^{\circ}\text{C}$.

I.R. (NaCl) $\nu = 1674, 1654\text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,22 (1H, dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-7); 7,69 (1H, ddd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-9); 7,53 (1H, dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 1,2 Hz, H-10); 7,42 (1H, ddd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,2 Hz, H-8); 7,24 (5H, m, ArH); 5,59 (1H, d, *J* = 15,0 Hz, *N*-CH₂-Ar); 4,25 (1H, d, *J* = 5,5 Hz, H-1); 3,99 (1H, d, *J* = 15,0 Hz, *N*-CH₂-Ar); 2,29 (1H, oct, *J* = 6,9 Hz, CH(CH₃)₂); 2,15 (3H, s, CH₃-C₄); 1,98 (3H, s, CH₃-C₄); 1,15 (3H, d, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 0,87 (3H, d, *J* = 6,9 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 171,2 (C-3); 162,2 (C-6); 149,1 (C-11a); 146 (C-10a); 135,9 (C-1'); 134,6 (C-9); 129,1 (C-3', 5'); 128,1 (C-4'); 128 (C-2', 6'); 127,1 (C-8); 126,9 (C-7); 126,8 (C-10); 121,9 (C-6a); 64,8 (C-1); 64,7 (C-4); 49,7 (*N*-CH₂-Ar); 35,3 (CH(CH₃)₂); 26,8 (CH₃); 24,9 (CH₃); 20,7 (CH₃); 19,0 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -63^{\circ}$ (0,26; cloroformo).

Análisis calculado para $C_{23}H_{25}O_2N_3$: C, 73,58%; H, 6,71%; N, 11,19%.

Encontrado: C, 73,49%; H, 6,86%; N, 10,96%. P.m.= 375,47.

(-)(1*S*,4*R*)-2-BENCIL-1-ISOPROPIL-4-METIL-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (89a).

I.R. (NaCl) ν = 1683, 1667 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm= 8,23 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,72 (1H, ddd, J = 8,2 Hz, J = 6,8 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,5 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 1,2 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 6,8 Hz, J = 1,2 Hz, H-8); 7,3 (5H, m, ArH); 5,62 (1H, d, J = 14,9 Hz, $N-CH_2-Ar$); 5,16 (1H, c, J = 6,5 Hz, H-4); 4,34 (1H, d, J = 2,7 Hz, H-1); 3,96 (1H, d, J = 14,9 Hz, $N-CH_2-Ar$); 2,42 (1H, dsep, J = 6,9 Hz, J = 2,7 Hz, $CH(CH_3)_2$); 1,74 (3H, d, J = 6,5 Hz, CH_3-C_4); 1,03 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3); 0,73 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm= 167,7 (C-3); 160,7 (C-6); 147,9 (C-11a); 146,2 (C-10a); 135,4 (C-1'); 134,6 (C-9); 129,0 (C-3',5'); 128,1 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 126,9, 126,8, 126,6 (C-7,8,10); 120,6 (C-6a); 63,6 (C-1); 53,3 (C-4); 47,5 ($N-CH_2-Ar$); 34,1 ($CH(CH_3)_2$); 21,3 (CH_3-C_4); 19,8 (CH_3); 16,5 (CH_3).

$[M]_D^{25} = -122^\circ$ (0,19; cloroformo).

Análisis calculado para $C_{22}H_{23}O_2N_3$: C, 73,04%; H, 6,36%; N, 11,62%.

Encontrado: C, 72,83%; H, 6,14%; N, 11,58%. P.m.= 361,44.

Reacción de 53 con bromuro de alilo.

t = 40 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (9:1), rendimiento: 44 mg (21%) de **90b** y 103 mg (53%) de **89b**.

(-)(1*S*)-4,4-DIALIL-2-BENCIL-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (90b).

I.R. (NaCl) ν = 1685, 1656 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm= 8,21 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,69 (1H, ddd, J = 8,2 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,2 Hz, H-8); 7,53 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,2 Hz, H-10); 7,43 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,29 (5H, m, ArH); 5,85 (1H, dddd, J = 17,0 Hz, J = 10,0 Hz, J = 8,2 Hz, J = 7,9 Hz, H-2''); 5,52 (1H, d, J = 14,7 Hz, $N-CH_2-Ar$); 5,20 (1H, dd, J = 17,0 Hz, J = 2,0 Hz, H-3'');

5,06 (1H, dd, J= 10,0 Hz, J= 2,0 Hz, H-3''); 5,03 (1H, dddd, J= 17,0 Hz, J= 10,0 Hz, J= 8,5 Hz, J= 6,3 Hz, H-2''); 4,72 (1H, dd, J= 17,1 Hz, J= 2,1 Hz, H-3''); 4,61 (1H, dd, J= 10,0 Hz, J= 2,1 Hz, H-3''); 4,18 (1H, d, J= 6,9 Hz, H-1); 4,05 (1H, d, J= 14,8 Hz, N-CH₂-Ar); 3,56 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 8,5 Hz, H-1''); 3,53 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 8,2 Hz, H-1'''); 3,33 (1H, dd, J= 13,9 Hz, J= 7,9 Hz, H-1'''); 3,0 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 6,3 Hz, H-1''); 3,0 (1H, dd, J= 13,8 Hz, J= 6,3 Hz, H-1''); 2,25 (1H, oct, J= 6,9 Hz, CH(CH₃)₂); 1,17 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃); 0,86 (3H, d, J= 6,8 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 167,9 (C-3); 162,5 (C-6); 150,4 (C-11a); 145,8 (C-10a); 135,7 (C-1'); 134,6 (C-9); 133,2 (C-2''); 131,3 (C-2'''); 128,9 (C-3',5'); 128,7 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 127,1, 126,9, 126,8 (C-7,8,10); 121,7 (C-6a); 120,2 (C-3''); 119,5 (C-3'''); 71,2 (C-4); 65,1 (C-1); 51,0 (N-CH₂-Ar); 41,3 (C-1''); 40,5 (C-1'''); 36,5 (CH(CH₃)₂); 21,2 (CH₃); 19,7 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -80° (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₇H₂₉O₂N₃: C, 75,85%; H, 6,84%; N, 9,83%.

Encontrado: C, 75,69%; H, 6,77%; N, 9,67%. P.m.= 427,54.

(-)(1S,4R)-4-ALIL-2-BENCIL-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (89b).

I.R. (NaCl) ? = 1682, 1662 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,23 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 7,71 (1H, ddd, J= 8,2 Hz, J= 7,2 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,56 (1H, dd, J= 8,2 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,45 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,2 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,25 (5H, m, ArH); 5,66 (1H, d, J= 14,8 Hz, N-CH₂-Ar); 5,30 (1H, dddd, J= 16,2 Hz, J= 10,8 Hz, J= 8,1 Hz, J= 7,0 Hz, H-2''); 5,24 (1H, dd, J= 4,4 Hz, J= 2,7 Hz, H-4); 4,78 (1H, dd, J= 10,8 Hz, J= 1,8 Hz, H-3''); 4,75 (1H, dd, J= 16,2 Hz, J= 1,8 Hz, H-3''); 4,32 (1H, d, J= 2,7 Hz, H-1); 3,97 (1H, d, J= 14,8 Hz, N-CH₂-Ar); 3,22 (1H, ddd, J= 13,2 Hz, J= 8,1 Hz, J= 4,4 Hz, H-1'); 2,99 (1H, ddd, J= 13,2 Hz, J= 7,0 Hz, J= 2,7 Hz, H-1'); 2,42 (1H, dsep, J= 6,9 Hz, J= 2,7 Hz, CH(CH₃)₂); 1,00 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃); 0,75 (3H, d, J= 6,9 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 165,9 (C-3); 160,8 (C-6); 148,6 (C-11a); 146,3 (C-10a); 135,2 (C-1'); 134,8 (C-9); 130,5 (C-2''); 129,1 (C-3',5'); 128,9 (C-2',6'); 128,3 (C-4'); 127,1, 126,8 (C-7,8,10); 120,7 (C-3''); 120,6 (C-6a); 63,5 (C-1); 56,6 (C-4); 47,7 (N-CH₂-Ar); 36,1 (C-1''); 33,8 (CH(CH₃)₂); 19,9 (CH₃); 16,4 (CH₃).

[α]_D²⁵ = -220,4° (0,24; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₄H₂₅O₂N₃: C, 74,39%; H, 6,50%; N, 10,84%.

Encontrado: C, 74,17%; H, 6,65%; N, 10,62%. P.m.= 387,48.

Reacción de 53 con bromuro de bencilo.

t= 40 min., fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 155 mg (71%) de **89c**.

(-)(1*S*,4*R*)-2,4-DIBENCIL-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]

QUINAZOLINA-3,6-DIONA (89c).

I.R. (NaCl) ν = 1683, 1661 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,33 (1H, dd, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,54 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,0 Hz, H-10); 7,5 (1H, ddd, J = 7,9 Hz, J = 6,9 Hz, J = 1,0 Hz, H-8); 7,19 (4H, m, ArH); 6,98 (2H, m, Ar); 6,8 (2H, m, Ar); 6,63 (2H, m, ArH); 5,49 (1H, t, J = 3,7 Hz, H-4); 5,38 (1H, d, J = 14,9 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,94 (1H, d, J = 14,9 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,85 (1H, d, J = 2,6 Hz, H-1); 3,79 (1H, dd, J = 14 Hz, J = 4,6 Hz, H-1''); 3,53 (1H, dd, J = 14,0 Hz, J = 3,0 Hz, H-1''); 2,25 (1H, dsep, J = 6,9 Hz, J = 2,6 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,87 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3); 0,61 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,1 (C-3); 160,9 (C-6); 148,2 (C-11a); 146,0 (C-10a); 134,8? (C-1'); 134,7 (C-9); 134,1? (C-1''); 129,6, 128,7, 128,6, 128,4 (C-2', 6', 2'', 6'', 3', 5', 3'', 5''); 127,8 (C-4'); 127 (C-4''); 126,9, 126,7 (C-7, 8, 10); 120,4 (C-6a); 62,5 (C-1); 57,3 (C-4); 47,0 ($N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 36,5 ($\text{C}_4\text{-CH}_2$); 33,0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,8 (CH_3); 16,0 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -357,6^\circ$ (0,25; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 76,86%; H, 6,22%; N, 9,60%.

Encontrado: C, 76,76%; H, 5,95%; N, 9,54%. P.m.= 437,54.

Reacción de 53 con bromuro de *p*-metilbencilo.

t= 24 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 148 mg (70%) de **89d**.

**(-)(1*S*,4*R*)-2-BENCIL-1-ISOPROPIL-4-*p*-METILBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO
[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (89d).**

I.R. (NaCl) ν = 1683, 1661 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,33 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 6,8 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,55 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,50 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 6,8 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,20 (3H, m, ArH); 6,8 (2H, m, ArH); 6,78 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-3'',5''); 6,5 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-2'',6''); 5,47 (1H, t, J = 3,7 Hz, H-4); 5,38 (1H, d, J = 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,91 (1H, d, J = 14,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,85 (1H, d, J = 2,6 Hz, H-1); 3,73 (1H, dd, J = 14,1 Hz, J = 4,4 Hz, CH_2); 3,48 (1H, dd, J = 14,1 Hz, J = 3,1 Hz, CH_2); 2,26 (1H, dsept, J = 6,9 Hz, J = 2,6 Hz, CH); 2,22 (3H, s, CH_3 fenilo); 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3); 0,59 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 165,4 (C-3); 161,1 (C-6); 148,5 (C-11a); 146,2 (C-10a); 136,5 (C-1'); 134,7 (C-9); 134,1 (C-1''); 131,6 (C-4''); 129,5, 129, 128,7, 128,6 (C-2', 6', 2'', 6'', 3', 5', 3'', 5''); 127,8, 126,9, 126,95, 126,7 (C-7, 8, 10, 4'); 120,6 (C-6a); 62,5 (C-1); 57,6 (C-4); 47,1 (N- $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 36,4 ($\text{CH}_2\text{-4}$); 33,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 21,1 (CH_3); 19,7 (CH_3); 15,9 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -389,6^\circ$ (0,28; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 77,14%; H, 6,47%; N, 9,31%.

Encontrado: C, 76,86%; H, 6,40%; N, 9,12%. P.m. = 451,56.

Reacción de 53 con bromuro de *p*-nitrobencilo.

Se prolongó el tiempo de reacción a -78°C a 26 min. y no se subió la temperatura a 0°C , fase móvil: diclorometano–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 181 mg (85%) de **89f**.

(-)(1*S*,4*R*)2-BENCIL-1-ISOPROPIL-4-*p*-NITROBENCIL-2,4-DIHI-DRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (89f).

I.R. (NaCl) $\nu = 1682, 1658, 1347 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,32 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, H-7); 7,78 (1H, ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, H-9); 7,69 (2H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, H-3'',5''); 7,58 (1H, dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, H-10); 7,53 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, H-8); 7,22 (3H, m, ArH); 6,94 (2H, m, ArH); 6,74 (2H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, H-2'',6''); 5,45 (1H, dd, $J = 4,8 \text{ Hz}$, $J = 3 \text{ Hz}$, H-4); 5,36 (1H, d, $J = 14,6 \text{ Hz}$, *N*-CH₂-ArH); 4,03 (1H, d, $J = 2,8 \text{ Hz}$, H-1); 3,9 (1H, d, $J = 14,6 \text{ Hz}$, *N*-CH₂-Ar); 3,87 (1H, dd, $J = 13,8 \text{ Hz}$, $J = 4,8 \text{ Hz}$, C₄-CH₂-Ar); 3,63 (1H, dd, $J = 13,8 \text{ Hz}$, $J = 3,0 \text{ Hz}$, C₄-CH₂-Ar); 2,33 (1H, dsept, $J = 6,9 \text{ Hz}$, $J = 2,8 \text{ Hz}$, CH(CH₃)₂); 0,93 (3H, d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, CH₃); 0,65 (3H, d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 164,5 (C-3); 161,0 (C-6); 147,7 (C-11a); 146,8 (C-4''); 145,8 (C-10a); 142,6 (C-1''); 135,1 (C-9); 134,4 (C-1'); 130,4 (H-3'',5''); 128,7, 128,6 (H-2',6',3', 5'); 128,2 (C-4'); 127,4, 127,2, 126,6 (C-7,8,10); 123,2 (H-2'',6''); 120,2 (C-6a); 63,6 (C-4); 57,1 (C-1); 47,6 (*N*-CH₂-Ar); 36,4 (C₄-CH₂-Ar); 33,7 (CH(CH₃)₂); 19,6 (CH₃); 16,0 (CH₃).

$[\alpha]_D^{25} = -322,5^{\circ}$ (0,28; cloroformo).

Análisis calculado para C₂₈H₂₆O₄N₄: C, 69,70%; H, 5,43%; N, 11,61%.

Encontrado: C, 69,57%; H, 5,44%; N, 11,46%. P.m. = 482,53.

Reacción de 53 con bromuro de *p*-fluorobencilo.

t= 40 min., fase móvil: tolueno–acetato de etilo (95:5), rendimiento: 176 mg (78%) de **89e**.

(-)(1*S*,4*R*)-2-BENCIL-1-ISOPROPIL-4-*p*-FLÚORBENCIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (89e).

P.f.= 91-93 °C.

I.R. (KBr) ν = 1678, 1659 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,32 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 1,3 Hz, H-7); 7,77 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, J = 7 Hz, J = 1,3 Hz, H-9); 7,56 (1H, dd, J = 8,5 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,52 (1H, ddd, J = 8,2 Hz, J = 7 Hz, J = 1,2 Hz, H-8); 7,25 (3H, m, ArH); 6,84 (2H, m, ArH); 6,6 (4H, m, pFAr); 5,44 (1H, "t", J = 3,5 Hz, H-4); 5,39 (1H, d, J = 14,3 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,95 (1H, d, J = 2,7 Hz, H-1); 3,92 (1H, d, J = 14,3 Hz, $N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,75 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 4,6 Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 3,5 (1H, dd, J = 14,2 Hz, J = 3,0 Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 2,31 (1H, dsept, J = 6,9 Hz, J = 2,7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,89 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3); 0,62 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,0 (C-3); 162,0 (C-4", d, J = 244,3 Hz); 160,9 (C-6); 148,2 (C-11a); 145,9 (C-10a); 134,9 (C-9); 134,3 (C-1'); 131,1 (C-2",6", d, J = 7,8 Hz); 130,5 (C-1", d, J = 3,3 Hz); 128,7, 128,5 (C-2',6',3',5'); 128,0 (C-4'); 127,1, 126,9, 126,6 (C-7, 8, 10); 120,3 (C-6a); 115,2 (C-3", 5", d, J = 21,0 Hz); 62,9 (C-1); 57,5 (C-4); 47,3 ($N\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 35,8 ($\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 33,4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,7 (CH_3); 16 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -378^\circ$ (0,27; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}$: C, 73,83%; H, 5,75%; N, 9,22%.

Encontrado: C, 73,46%; H, 5,83%; N, 9,09%. P.m.= 455,53.

4.2.2.6. Estudios de reactividad de (~~2~~)(1*S*)-1-METIL y (1*S*)-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**46** y **56**).

Síntesis de fumiquinazolina **F** y fiscalina **B**.

Reacción de **46** con gramina en presencia de tributilfosfina.

A una solución agitada de 65 mg (0,28 mmoles) de **46** y 45 mg (0,26 mmoles) de gramina en 5 ml de acetonitrilo seco y atmósfera de argón se adicionan 0,1 ml (0,4 mmoles) de tributilfosfina. La reacción se calienta a reflujo a 85°C durante 4,5 h.²⁵ Se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 microns) eluyendo con acetato de etilo-éter de petróleo (9:1) obteniéndose: 11 mg (8%) de **93**, 30 mg (30%) de **91** y 9 mg (9%) de **92** y recuperándose 10 mg de **46**.

2(3(1(3-INDOLILMETIL)INDOLILMETIL))-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**93**).

I.R. (KBr) ν = 3352, 1771, 1733,6, 1684, 1601 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,23 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,4 Hz, H-7); 8,13 (1H, sa, NH); 7,72 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,4 Hz, H-9); 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz, H-10); 7,53 (1H, d, J = 7,7 Hz, ArH); 7,45 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,40 (2H, m, ArH); 7,15 (7H, m, ArH); 5,43 (1H, d, J = 15,5 Hz, CH_2''); 5,39 (1H, d, J = 15,5 Hz, CH_2''); 5,32 (1H, d, J = 18,3 Hz, H-4); 5,12 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH_2'); 4,57 (1H, d, J = 14,8 Hz, CH_2'); 4,57 (1H, c, J = 7,0 Hz, H-1); 4,18 (1H, d, J = 18,3 Hz, H-4); 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 163,5 (C-3); 160,5 (C-6); 152,1 (C-11a); 147,3 (C-10a); 136,9, 136,5 (C-7a',7a''); 134,8 (C-9); 128,0 (C-2'); 127,5 (C-3a',3); 127,2, 127,0, 126,9 (C-7,8,10); 126,5 (C-3''); 123,4 (C-2''); 122,7, 122,3 (C-6',6''); 120,2, 120,15 (C-6a); 120,1 (C-5',5''); 119,4, 118,7 (C-4',4''); 111,6 (C-3''); 111,5, 109,9 (C-7',7''); 108,7 (C-3'); 55,6 (C-1); 44,7 (CH_2''); 41,9 (C-4); 39,2 (CH_2'); 19,3 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_5$: C, 73,89 %; H, 5,13%; N, 14,36%.

Encontrado: C, 73,79%; H, 5,29%; N, 14,38%. P.m. = 487,56.

1(3-INDOLILMETIL)-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (92).

I.R. (NaCl) ν = 3266, 2923, 1681, 1610, 1594 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,28 (1H, sa, NH indol); 8,13 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-7); 7,78 (2H, m, H-9,10); 7,47 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,27 (2H, m, H-7',4'); 7,05 (1H, t, J = 8,0 Hz, H-6'); 6,95 (1H, d, N -H); 6,75 (1H, sa, H-2'); 6,67 (2H, m, H-3',5'); 4,40 (1H, d, J = 19,2 Hz, H-4); 3,58 (1H, d, J = 14,3 Hz, CH_2 -1); 3,22 (1H, d, J = 14,3 Hz, CH_2 -1); 2,96 (1H, d, J = 19,2 Hz, H-4); 1,93 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 165,8 (C-3); 160,5 (C-6); 153,3 (C-11a); 147,1 (C-10a); 135,8 (C-7a'); 134,7 (C-9); 127,5 (C-8); 127,17 (C-7); 127,11 (C-3a'); 126,6 (C-10); 124,7 (C-2'); 122,7 (C-6'); 120,1 (C-5'); 120,0 (C-6a); 118,0 (C-4'); 111,4 (C-7'); 108,9 (C-3'); 60,9 (C-1); 45,2 (C-4); 40,5 (N - CH_2 -Indol); 28,0 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$: C, 70,37 %; H, 5,02%; N, 15,62%.

Encontrado: C, 70,49%; H, 5,18%; N, 15,68%. P.m. = 358,39.

2(3-INDOLILMETIL)-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (91).

I.R. (KBr) ν = 3362, 2926, 1675, 1647, 1602,6 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO) δ ppm= 11,09 (1H, s, NH); 8,09 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-7); 7,77 (1H, t, J = 8,0 Hz, H-9); 7,52 (4H, m, ArH); 7,34 (1H, s, H-2'); 6,94 (2H, m, H-3',5'); 5,13 (1H, d, J = 14,6 Hz, N - CH_2); 4,93 (1H, d, J = 17,9 Hz, H-4); 4,54 (3H, m, H-4, H-1, N - CH_2); 1,41 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO) δ ppm= 164,9 (C-3); 161,4 (C-6); 154,3 (C-11a); 148,8 (C-10a); 138,1 (C-7a'); 136,4 (C-9); 128,7 (C-8); 128,5 (C-7); 128,2 (C-3a'); 127,9 (C-10); 127,6 (C-2'); 123,2 (C-6'); 121,4 (C-6a); 120,7 (C-5'); 120,3 (C-4'); 113,3 (C-7'); 110,8 (C-3'); 56,5 (C-1); 46,1 (C-4); 39,8 (N - CH_2 -Indol); 20,2 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$: C, 70,37 %; H, 5,02%; N, 15,62%.

Encontrado: C, 70,29%; H, 5,16%; N, 15,48%. P.m. = 358,39.

Reacción de 46 con cloruro de benciloxycarbonilo.

Una solución de 114 mg (0,5 mmoles) de **46** en 15 ml de THF anhidro con 0,1 ml de DMI, se agita a -78°C con atmósfera de argón. Se adicionan 0,7 mmoles de KHMDS (1,3 ml de una solución 0,5 M en tolueno seco) y se dejan reaccionar 15 min. a -78°C. Seguidamente se adicionan 102 mg (0,6 mmoles) de cloroformiato de bencilo disueltos en 5 ml de THF anhidro y se dejan reaccionar 15 min. a -78°C y 3h a t.a. Los líquidos de la reacción se concentran a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna flash con diclorometano-acetato de etilo (95:5). Rendimiento: 94 mg (53%) de **94** como una cera.

2-BENCILOXICARBONIL-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**94**).

I.R. (NaCl) $\tilde{\nu}$ 3362, 1782, 1729, 1682, 1609 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,22 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,3 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, J= 8,3 Hz, J= 6,9 Hz, J= 1,3 Hz, H-9); 7,62 (1H, dd, J= 8,3 Hz, J= 1,1 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 6,9 Hz, J= 1,1 Hz, H-8); 7,42 (5H, m, ArH); 5,51 (1H, c, J= 7,2 Hz, H-1); 5,49 (1H, d, J= 19,1 Hz, H-4); 5,32 (2H, dd, J= 12,3 Hz, CH₂); 4,25 (1H, d, J= 19,1 Hz, H-4); 1,66 (3H, d, J= 7,2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 163,7 (C-3); 160,1 (C-6); 151,8 (CO, Cbz); 150,9 (C-11a); 147,2 (C-10a); 135,1 (C-9); 134,5 (C-1'); 128,6 (C-3',5'); 128,4 (C-4'); 128,2 (C-2',6'); 127,4, 127,1, 126,7 (C-7,8,10); 120,1 (C-6a); 69,7 (CH₂); 55,9 (C-1); 45,5 (C-4); 19,8 (CH₃).

P.m.= 363,37.

Reacción de 56 con cloruro de benciloxycarbonilo.

Una solución de 128 mg (0,5 mmoles) de **56** en 15 ml de THF anhidro con 0,1 ml de DMI, se agita a -78°C con atmósfera de argón. Se adicionan 0,7 mmoles de KHMDS (1,3 ml de una solución 0,5 M en tolueno seco) y se dejan reaccionar 15 min. a -78°C. Seguidamente se adicionan 102 mg (0,6 mmoles) de cloroformiato de bencilo disueltos en 5 ml de THF anhidro, se dejan reaccionar 15 min. a -78°C y 46h a t.a. Los líquidos de reacción se concentran a vacío y el crudo así obtenido se cromatografía en columna flash con fase móvil de diclorometano-acetato de etilo (95:5). Rendimiento: 118 mg (61%) de **95** como una cera.

**(1S)-2-BENCILOXICARBONIL-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA (95).**

I.R. (NaCl) $\tilde{\nu}$ 3360, 1787, 1728, 1681, 1610 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,2 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 7,7 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, J = 6,8 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,65 (1H, dd, J = 8,3 Hz, J = 1,3 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 6,8 Hz, J = 1,3 Hz, H-8); 7,35 (5H, m, ArH); 5,41 (1H, d, J = 19,4 Hz, H-4); 5,34 (1H, d, J = 12,3 Hz, CH_2); 5,27 (1H, d, J = 12,3 Hz, CH_2); 5,18 (1H, d, J = 10,2 Hz, H-1); 4,26 (1H, d, J = 19,4 Hz, H-4); 2,1 (1H, m, J = 10,2 Hz, J = 6,7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,05 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3); 1 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 164,2 (C-3); 160,3 (C-6); 152,4 (CO, Cbz); 149,5 (C-11a); 146,9 (C-10a); 135,0 (C-9); 134,6 (C-1'); 128,7 (C-3',5'); 128,5 (C-4'); 128,4 (C-2',60); 127,4, 127,3, 126,6 (C-7,8,10); 119,9 (C-6a); 69,6 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 64,7 (C-1); 46,1 (C-4); 32,9 (CH); 19,7 (CH_3); 19,4 (CH_3).

$[\alpha]_D^{25} = -27,1^\circ$ (0,28; cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3$: C, 67,50 %; H, 5,36%; N, 10,73%.

Encontrado: C, 67,39%; H, 5,35%; N, 10,48%. P.m.= 391,42.

Reacción de 95 con gramina metilada.

A una solución de 106 mg (0,27 mmoles) de **95** en 10 ml de THF anhidro y con atmósfera de argón, se agita a -78°C se adicionan 0,9 mmoles de LHMDs (0,9 ml de una solución 1M en THF seco) y se dejan reaccionar 10 min. a -78°C . Se adicionan 95 mg (0,3 mmoles) de gramina metilada suspendidos en 5 ml de THF anhidro, se dejan reaccionar 10 min. a -78°C y 1 h a t.a. Se adiciona 1 ml de agua y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío y se cromatografía en columna flash (gel de sílice 35-70 μm) con fase móvil de diclorometano-acetato de etilo (9:1). Rendimiento: 25 mg (18%) de **96** como una cera.

2-BENCILOXICARBONIL-4(3-INDOLILMETIL)-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (96).

I.R. (KBr) ν = 1772, 1734, 1684, 1654, 1602 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm = 8,32 (1H, d, J = 8,0 Hz, J = 1,3 Hz, H-7); 8,12 (1H, sa, NH); 7,78 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,3 Hz, H-9); 7,65 (1H, dd, J = 8,3 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,55 (1H, d, J = 7,8 Hz, H-4'); 7,52 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,2 Hz, H-8); 7,30 (6H, m, ArH, H-7'); 7,10 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 7,1 Hz, J = 0,9 Hz, H-6'); 6,96 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,0 Hz, J = 0,9 Hz, H-5'); 6,91 (1H, d, J = 2,3 Hz, H-2'); 5,73 (1H, t, J = 5,7 Hz, H-4); 5,31 (1H, d, J = 12,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,20 (1H, d, J = 12,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,98 (1H, d, J = 11 Hz, H-1); 3,73 (1H, dd, J = 15,0 Hz, J = 5,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 3,65 (1H, dd, J = 15,0 Hz, J = 5,7 Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 1,05 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,73 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH_3); 0,69 (3H, d, J = 6,0 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm = 167,5 (C-3); 161,0 (C-6); 152,7 (CO Cbz); 149,8 (C-11a); 146,8 (C-10a); 136,0 (C-7a'); 134,9 (C-9); 134,7 (C-1''); 128,73 (C-2',6'); 128,7 (C-4''); 128,5 (C-3',5'); 127,5 (C-8); 127,4 (C-3a'); 127,1 (C-7); 126,8 (C-10); 123,6 (C-2'); 122,4 (C-6'); 120,4 (C-6a); 120,0 (C-5'); 119,0 (C-4'); 111,1 (C-7'); 110,3 (C-3'); 69,4 (CH_2); 64,1 (C-1); 59,4 (C-4); 35,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 27,6 (CH_2 indol); 19,8 (CH_3); 18,7 (CH_3).

P.m. = 520,58.

Reacción de 46 con sal de Meerwein.

Una solución de 229 mg (1 mmol) de **46** en 10 ml de diclorometano seco, 570 mg (3 mmoles) de sal de Meerwein y 520 mg (5 mmoles) de carbonato sódico anhidro se agita a temperatura ambiente en ausencia de humedad durante una noche. La mezcla de la reacción se vierte sobre 5 ml de agua y hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El líquido siruposo obtenido se cromatografía en columna flash con fase móvil de acetato de etilo. Rendimiento: 222 mg (86%) de **102**.

3-ETOXI-1-METIL-1,4-DIHDROPIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (102).

I.R. (NaCl) ν = 1683 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm = 8,26 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,4 Hz, H-7); 7,76 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, J = 6,8 Hz, J = 1,2 Hz, H-9); 7,67 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, H-10); 7,46 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, J = 6,8 Hz, J = 1,3 Hz, H-8); 4,83 (1H, c, J = 7,1 Hz, H-1); 4,78 (1H, d, J = 18,1 Hz, H-4); 4,35 (1H, d, J = 18,1 Hz, H-4); 4,22 (2H, c, J = 7,0 Hz, CH₂-CH₃); 1,59 (3H, d, J = 7,1 Hz, CH₃); 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH₂-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm = 161,1 (C-3); 159,2 (C-6); 154,2 (C-11a); 147,6 (C-10a); 134,7 (C-9); 127,1, 126,7, 126,6 (C-7,8,10); 119,8 (C-6a); 62,2 (C-4); 56,7 (C-1); 40,5 (CH₂); 21,9 (CH₃); 14,2 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₄H₁₅O₂N₃: C, 65,30 %; H, 5,83%; N, 16,32%.

Encontrado: C, 65,09%; H, 5,75%; N, 16,48%. P.m. = 257,29.

Reacción de 102 con bromuro de *N*-Boc-3-indolilmetilo.

A una solución de 222 mg (0,86 mmoles) de **102** en 15 ml de THF anhidro a -78°C se agitada con atmósfera de argón, se adicionan 1,2 mmoles de LHMDs (1,2 ml de una solución 1M en THF seco) y se dejan reaccionar 10 min. a -78°C. Se adicionan 278 mg (0,9 mmoles) de bromuro de *N*-BOC-3-indolilmetilo disueltos en 5 ml de THF anhidro, se dejan reaccionar 19 min. a -78°C y luego 1 min. a 0°C. Se adiciona hielo al matraz y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío y se cromatografía en columna flash (gel de sílice 35-70 μ m) con fase móvil de tolueno-acetato de etilo (95:5) obteniéndose 166 mg (27%) de **104** y 75 mg (18%) de **103**.

1,4-BIS(*N*-BOC-3-INDOLILMETIL)-3-ETOXI-1-METIL-1,4-DIHDROPIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (104).

I.R. (NaCl) ν = 2979, 1732, 1678, 1610, 1270 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm = 8,25 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-7); 8,07 (1H, d, J = 8,2 Hz, H-7'); 7,99 (1H, da, J = 8,0 Hz, H-7''); 7,78 (1H, ddd, J = 8,2 Hz, J = 7,5 Hz, J = 1,4 Hz, H-9); 7,72 (1H, d, J = 8,2

Hz, H-10); 7,46 (1H, dtd, J= 8,0 Hz, J= 7,5 Hz, J= 1,4 Hz, H-8); 7,39 (1H, d, J= 7,8 Hz, H-4'); 7,18 (4H, m, H-4'',6',6''); 6,93 (2H, m, ArH); 6,85 (1H, sa, H-2'); 5,05 (1H, dd, J= 5,6 Hz, J= 3,4 Hz, H-4); 4,09 (2H, dc, J= 7,4 Hz, J= 7,1 Hz, CH₃CH₂-O); 3,55 (1H, d, J= 13,4 Hz, CH₂-1); 3,44 (1H, dd, J= 14,6 Hz, J= 5,6 Hz, CH₂-4); 3,34 (1H, dd, J= 14,6 Hz, J= 3,4 Hz, CH₂-4); 3,07 (1H, d, J= 13,4 Hz, CH₂-1); 1,53 (9H, sa, ^tBu); 1,45 (9H, sa, ^tBu); 1,21 (3H, t, J= 7,1 Hz, CH₃CH₂-O); 1,04 (3H, s, CH₃-1).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 160,8 (C-3); 156,5 (C-6); 156,2 (2C-Boc CO); 149,4 (C-11a); 147,2 (C-10a); 135,1 (C-7a'); 134,9 (C-7a''); 134,6 (C-9); 131,0 (C-3a'); 130,6 (C-3a''); 127,2, 126,6, 126,4 (C-7,8,10); 124,6 (C-2',2''); 124,3 (C-6',6''); 124,0; 122,5 (C-5'); 121,8 (C-5''); 120,1 (C-6a); 119,9 (C-4'); 118,6 (C-4''); 116,4 (C-3'); 115,2 (C-7'); 114,8 (C-7''); 114,5 (C-3''); 83,5 (C(CH₃)₃); 83,0 (C(CH₃)₃); 63,2 (C-4); 61,1 (CH₂-O); 52,1 (C-1); 40,2 (CH₂-1); 28,3 (CH₃); 28,2 (Boc CH₃); 28,1 (Boc CH₃); 26,3 (CH₂-4); 21,5 (CH₃-1); 14,3 (CH₃CH₂-O).

Análisis calculado para C₄₂H₄₇O₆N₅: C, 70,27 %; H, 6,55%; N, 9,75%.

Encontrado: C, 70,39%; H, 6,47%; N, 9,68%. P.m.= 717,86.

4-(N-BOC-3-INDOLILMETIL)-3-ETOXI-1-METIL-1,4-DIHIIDROPIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (103).

I.R. (NaCl) ? = 2983, 1732, 1679, 1596 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) ? ppm= 8,31 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,4 Hz, H-7); 8,06 (1H, da, J= 8,1 Hz, H-7'); 7,74 (1H, dtd, J= 8,3 Hz, J= 6,9 Hz, J= 1,4 Hz, H-9); 7,62 (1H, d, J= 8,3 Hz, H-10); 7,47 (1H, dt, J= 8,0 Hz, J= 6,9 Hz, J= 1,2 Hz, H-8); 7,32 (1H, d, J= 7,8 Hz, H-4'); 7,23 (1H, dtd, J= 8,2 Hz, J= 1,0 Hz, H-5'); 7,18 (1H, sa, H-2'); 7,06 (1H, dt, J= 7,8 Hz, J= 0,7 Hz, H-5'); 5,54 (1H, ddd, J= 6,9 Hz, J= 4,2 Hz, J= 1,1 Hz, H-4); 4,07 (2H, c, J= 7,1 Hz, CH₂-O); 3,93 (1H, dc, J= 7 Hz, J= 1,1 Hz, H-1); 3,43 (1H, dd, J= 14,5 Hz, J= 6,9 Hz, CH₂-4); 3,35 (1H, dd, J= 14,5 Hz, J= 4,2 Hz, CH₂-4); 1,60 (3H, d, J= 7 Hz, CH₃-1); 1,56 (9H, sa, ^tBu); 1,16 (3H, t, J= 7,1 Hz, CH₃CH₂O).

RMN ¹³C (CDCl₃) ? ppm= 161,1 (C-3); 160,4 (C-6); 154,4 (CO); 149,5 (C-11a); 147,5 (C-10a); 137,9 (C-7'a); 134,6 (C-9); 130,3 (C-3a'); 127,4 (C-10); 126,7 (C-8); 126,6 (C-7); 124,7 (C-6'); 124,6 (C-2'); 122,7 (C-5'); 120,1 (C-6a); 118,5 (C-4'); 115,2 (C-7'); 114,5 (C-3'); 83,7(C(CH₃)₃); 61,8 (CH₂-O); 53,9 (C-1); 52,8 (C-4); 28,3 (3CH₃); 26,1 (CH₂-4); 21,5 (CH₃CH₂O); 14,1 (CH₃-1).

Análisis calculado para C₂₈H₃₂O₄N₄: C, 68,82 %; H, 6,55%; N, 11,46%.

Encontrado: C, 68,69%; H, 6,65%; N, 11,48%. P.m.= 488,58.

Reacción de 46 con bromuro de *N*-Boc-3-indolilmetilo.

A una solución de 114 mg (0,5 mmoles) de **46** en 10 ml de THF anhidro a -78°C agitada con atmósfera de argón, se adicionan 1 mmol de LHMDs (1ml de una solución 1M en THF seco) y se deja reaccionar 10 min. a -78°C. Se adiciona 159 mg (0,5 mmoles) de bromuro de *N*-Boc-3-indolilmetilo disueltos en 5 ml de THF anhidro y se deja reaccionar 16h. a -78°C. Se adiciona hielo y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío y se cromatografía en columna flash con fase estacionaria de gel de sílice 35-70 microns y fase móvil de acetato de etilo. Rendimiento: 84 mg (37%) de **97** y trazas del *cis* derivado **98**.

(?)(1*R**,4*S**)-4-(*N*-BOC-3-INDOLILMETIL)-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**97**).

I.R. (NaCl) ν = 1733, 1686, 1608 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm= 8,32 (1H, dd, J= 8,0 Hz, J= 1,5 Hz, H-7); 8,03 (1H, d, J= 8,2 Hz, H-7'); 7,76 (1H, ddd, J= 8,3 Hz, J= 7 Hz, J= 1,5 Hz, H-9); 7,60 (1H, d, J= 8,3 Hz, H-10); 7,51 (1H, ddd, J= 8,0 Hz, J= 7,0 Hz, J= 1,0 Hz, H-8); 7,36 (1H, dd, J= 7,8 Hz, J= 0,8 Hz, H-4'); 7,21 (1H, m, H-6'); 7,01 (2H, m, H-2',5'); 5,66 (1H, "t", J= 5,1 Hz, J= 4,9 Hz, H-4); 3,62 (1H, c, J= 6,5 Hz, H-1); 3,56 (1H, dd, J= 14,8 Hz, J= 5,1 Hz, CH₂); 3,50 (1H, dd, J= 14,8 Hz, J= 4,6 Hz, CH₂); 1,51 (9H, sa, BOC); 1,45 (3H, dd, J= 6,6 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm= 168,8 (C-3); 160,8 (C-6); 151,2 (CO de BOC); 149,4 (C-11a); 147,1 (C-10a); 135,3 (C-7a'); 134,8 (C-9); 130,0 (C-3a'); 127,4 (C-10); 127,3 (C-8); 126,9 (C-7); 125,0 (C-2'); 124,9 (C-6'); 122,9 (C-5'); 120,3 (C-6a); 118,7 (C-4'); 115,3 (C-7'); 114,2 (C-3'); 83,9 (C(CH₃)₃); 56,8 (C-4); 49,4 (C-1); 28,1 (3CH₃); 26,8 (CH₂); 19,0 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₆H₂₆O₄N₄: C 68,10%; H 5,67%; N 12,21%.

Encontrado: C, 68,06%; H, 5,50%; N, 12,31%. P.m.= 458,51.

Reacción de 46 con gramina metilada.

A una solución agitada a -78°C de 114 mg (0,5 mmoles) de **46** en 10 ml de THF anhidro y con atmósfera de argón. Se adicionan 5 ml de LHMDs 1M y se deja reaccionar 10 min. a -78°C . Se adicionan 157 mg (0,5 mmoles) de gramina metilada suspendidos en 20 ml de THF anhidro y se deja reaccionar 16h. a -78°C . Se adicionan 3 ml de hielo y se extrae la mezcla de la reacción con diclorometano. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío y se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μm) con acetato de etilo. Rendimiento: 32 mg (18%) de fumiquinazolina F en forma racémica (\pm FQF).

(?)-4(3-INDOLILMETIL)-1-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (? FQF).

I.R. (NaCl) $\nu = 3268, 1681, 1608 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,37 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,3 \text{ Hz}$, H-7); 8,25 (1H, sa, NH indol); 7,75 (1H, ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $J = 1,3 \text{ Hz}$, H-9); 7,56 (1H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, H-10); 7,50 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, H-8); 7,37 (1H, d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, H-4'); 7,27 (1H, d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, H-7'); 7,09 (1H, ddd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 1,0 \text{ Hz}$, H-6'); 6,88 (1H, ddd, $J = 7,9 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 1,0 \text{ Hz}$, H-5'); 6,75 (1H, sa, NH amida); 6,67 (1H, d, $J = 2,3 \text{ Hz}$, H-2'); 5,65 (1H, dd, $J = 5,0 \text{ Hz}$, $J = 3,7 \text{ Hz}$, H-4); 3,68 (1H, dd, $J = 14,5 \text{ Hz}$, $J = 3,6 \text{ Hz}$, CH_2); 3,61 (1H, dd, $J = 14,5 \text{ Hz}$, $J = 5,2 \text{ Hz}$, CH_2); 3,09 (1H, dd, $J = 6,6 \text{ Hz}$, H-1); 1,33 (3H, d, $J = 6,6 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 169,3 (C-3); 160,8 (C-6); 151,6 (C-11a); 147,0 (C-10a); 135,9 (C-7a'); 134,7 (C-9); 127,3 (C-3a',10); 127,1 (C-8); 126,8 (C-7); 123,5 (C-2'); 122,5 (C-6'); 120,2 (C-6a); 120,0 (C-5'); 118,4 (C-4'); 111,2 (C-7'); 109,3 (C-3'); 57,5 (C-4); 49,1 (C-1); 27,0 (CH_2); 19,0 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$: C 70,37%; H 5,02%; N 15,62%.

Encontrado: C, 70,26%; H, 5,10%; N, 15,41%. P.m.= 358,39.

Reacción de **56** con bromuro de *N*-Boc-3-indolilmetilo.

A una solución agitada a -78°C de 140 mg (0,54 mmoles) de **56** en 10 ml de THF anhidro y con atmósfera de argón se adicionan 5,4 ml de LHMDs 1M y se deja reaccionar a -78°C durante 10 min., al cabo de los cuales se adiciona 206 mg (0,65 mmoles) de bromuro de *N*-BOC-3-indolilmetilo disueltos en 5 ml de THF anhidro y se deja reaccionar 46h. a -78°C . Se adicionan 3 ml de hielo y se extrae la mezcla de la reacción con acetato de etilo. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío y se cromatografía en columna flash (gel de sílice 35-70 μm) con fase móvil de acetato de etilo-tolueno (1:1). Rendimiento: 50 mg (19%) de **99** y 58 mg, (22%) de **100**.

(-)(1*S*,4*S*)-4(*N*-BOC-3-INDOLILMETIL)-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**99**).

I.R. (NaCl) $\nu = 1734, 1685, 1601 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,36 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 8,07 (1H, dd, $J = 8,3 \text{ Hz}$, $J = 0,8 \text{ Hz}$, H-7'); 7,78 (1H, ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,57 (1H, dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 1,0 \text{ Hz}$, H-10); 7,54 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 1,0 \text{ Hz}$, H-8); 7,41 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 0,8 \text{ Hz}$, H-4'); 7,24 (1H, d't', $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 0,8 \text{ Hz}$, H-6'); 7,01 (1H, d't', $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 0,8 \text{ Hz}$, H-5'); 6,96 (1H, s, H-2'); 6,19 (1H, sa, NH); 5,67 (1H, t, $J = 5,4 \text{ Hz}$, H-4); 3,57 (1H, dd, $J = 14,9 \text{ Hz}$, $J = 5,4 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 3,63 (1H, dd, $J = 14,9 \text{ Hz}$, $J = 5,4 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 3,20 (1H, d, $J = 2,2 \text{ Hz}$, H-1); 2,73 (1H, dsept, $J = 7 \text{ Hz}$, $J = 2,2 \text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,49 (9H, s, 3CH_3); 0,79 (3H, d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3); 0,69 (3H, d, $J = 6,7 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 168,8 (C-3); 160,8 (C-6); 149,7 (C-11a); 149,1 (CO); 146,9 (C-10a); 135,2 (C-7a'); 134,6 (C-9); 129,7 (C-3a'); 127,1 (C-10); 127,0 (C-8); 126,7 (C-7); 124,9 (C-6'); 124,7 (C-2'); 122,7 (C-5'); 120,0 (C-6a); 118,7 (C-4'); 115,0 (C-7'); 113,8 (C-3'); 83,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 58,3 (C-1); 56,0 (C-4); 29,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 27,9 (3CH_3); 26,8 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$); 18,8 (CH_3); 14,7 (CH_3).

$[\alpha]_D^{26} = -241,4^{\circ}$ (0,62; metanol).

Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_4$: C 69,05%; H 6,16%; N 11,50%.

Encontrado: C, 68,86%; H, 6,10%; N, 11,41%. P.m.= 486,57.

(+)(1*S*,4*R*)-4-(*N*-BOC-3-INDOLILMETIL)-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (100).

I.R. (NaCl) ν = 3344, 1735, 1684, 1595 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,33 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-7); 8,05 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 0,8 Hz, H-7'); 7,78 (1H, ddd, J = 8,4 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,5 Hz, H-9); 7,62 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,1 Hz, H-10); 7,60 (1H, d, J = 3,7 Hz, NH); 7,51 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 1,1 Hz, H-8); 7,30 (1H, s, H-2'); 7,23 (1H, d't', J = 8,2 Hz, J = 0,8 Hz, H-6'); 7,12 (1H, d't', J = 8,2 Hz, J = 0,8 Hz, H-5'); 5,50 (1H, dd, J = 7,4 Hz, J = 4,2 Hz, H-4); 4,02 (1H, dd, J = 8,3 Hz, J = 3,7 Hz, H-1); 3,61 (1H, dd, J = 14,5 Hz, J = 4,2 Hz, CH_2 -Ar); 3,51 (1H, dd, J = 14,5 Hz, J = 4,2 Hz, CH_2 -Ar); 1,55 (9H, s, 3 CH_3); 1,45 (1H, dsept, J = 8,3 Hz, J = 6,7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3); 0,68 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,6 (C-3); 161,1 (C-6); 149,3 (CO); 149,1 (C-11a); 146,7 (C-10a); 135,1 (C-7a'); 134,7 (C-9); 130,4 (C-3a'); 127,0 (C-8,10); 126,6 (C-7); 124,5 (C-2',6'); 122,7 (C-5'); 120,0 (C-6a); 119,1 (C-4'); 115,0 (C-7'); 114,9 (C-3'); 83,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,7 (C-1); 56,2 (C-4); 35,2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 28,0 (CH_3 Piv); 27,7 (CH_2 -Ar); 19,4 (CH_3); 18,1 (CH_3).

$[\alpha]_D^{26} = +173,5$ (0,62; metanol).

Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_4$: C 69,05%; H 6,16%; N 11,50%.

Encontrado: C, 68,98%; H, 6,23%; N, 11,39%. P.m.= 486,57.

Desprotección de **99** con tribromuro de boro.

A una solución de 48 mg (0,098 mmoles) de **99** en 3 ml de diclorometano anhidro a -78°C se adicionan 0,045 ml de BBr_3 ^{26,27} y se agita 45 minutos. Se adicionan 9 ml de acetato de etilo y 1 ml de agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μm) con fase móvil de acetato de etilo-metanol (8:2). Rendimiento: 38 mg (84%) de la **fiscalina B**.

(-)(1S,4R)-4(3-INDOLILMETIL)-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA, fiscalina B.

I.R. (NaCl) $\nu = 3290, 3063, 2965, 1682, 1596, 1471, 1390, 1337, 1292 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,34 (1H, d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, H-7); 8,14 (1H, sa, NH indol); 7,74 (1H, ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, H-9); 7,53 (1H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, H-10); 7,51 (1H, ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 6,5 \text{ Hz}$, H-8); 7,40 (1H, d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, H-4'); 7,25 (1H, d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, H-7'); 7,09 (1H, t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 7,8 \text{ Hz}$, H-6'); 6,89 (1H, t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, H-5'); 6,57 (1H, d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, H-6'); 5,86 (1H, sa, NH amida); 5,64 (1H, dd, $J = 4,8 \text{ Hz}$, $J = 2,9 \text{ Hz}$, H-4); 3,71 (1H, dd, $J = 14,9 \text{ Hz}$, $J = 2,7 \text{ Hz}$, CH_2); 3,60 (1H, dd, $J = 14,9 \text{ Hz}$, $J = 5,2 \text{ Hz}$, CH_2); 2,67 (1H, sa, H-1); 2,61 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,61 (6H, d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, CH_3 , CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 169,5 (C-3); 161,0 (C-6); 150,3 (C-11a); 147,1 (C-10a); 136,0 (C-7a'); 134,8 (C-9); 127,3 (C-3a'); 127,2 (C-8); 127,1 (C-10); 126,9 (C-7); 123,7 (C-2'); 122,6 (C-6'); 120,2 (C-6a); 120,1 (C-5'); 118,7 (C-4'); 111,1 (C-8'); 109,3 (C-3'); 58,1 (C-1); 56,8 (C-4); 29,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 27,4 (CH_2); 18,8 (CH_3); 14,8 (CH_3).

$[\alpha]_D^{26} = -550^{\circ}$ (0,02; metanol).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_4$: C 71,41%; H 5,69%; N 14,49%.

Encontrado: C, 71,30%; H, 5,55%; N, 14,68%. P.m. = 386,45.

Desprotección de **100** con tribromuro de boro.

A una solución de 43 mg (0,088 mmoles) de **100** en 3 ml de diclorometano anhidro a -78°C se adicionan 0,041 ml de BBr_3 y se agita 35 minutos. Se adicionan 9 ml de acetato de etilo y 1 ml de agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μm) con fase móvil de acetato de etilo-metanol (6:4). Rendimiento: 18 mg (44%) de **101**.

(+)(1*S*,4*S*)-4(3-INDOLILMETIL)-1-ISOPROPIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**101**).

I.R. (NaCl) $\nu = 3283, 2925, 1679, 1594, 1472, 1332, 1219 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm= 8,34 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-7); 8,10 (1H, sa, NH indol); 7,76 (1H, t, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-9); 7,59 (1H, dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, H-10); 7,51 (1H, ddd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 7,2 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, H-8); 7,47 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 0,9 \text{ Hz}$, H-4'); 7,25 (1H, dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 0,4 \text{ Hz}$, H-8'); 7,07 (1H, dt, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 0,9 \text{ Hz}$, H-6'); 6,90 (1H, d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 0,9 \text{ Hz}$, H-5'); 6,86 (1H, d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, H-2'); 5,48 (1H, dd, $J = 6,0 \text{ Hz}$, $J = 4,1 \text{ Hz}$, H-4); 3,92 (1H, dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 3,4 \text{ Hz}$, H-1); 3,76 (1H, dd, $J = 14,8 \text{ Hz}$, $J = 6,0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 3,68 (1H, dd, $J = 14,8 \text{ Hz}$, $J = 4,1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 0,88 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); 0,73 (3H, d, $J = 6,6 \text{ Hz}$, CH_3); 0,47 (3H, d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm= 167,7 (C-3); 161,2 (C-6); 149,2 (C-11a); 146,6 (C-10a); 135,8 (C-7a'); 134,6 (C-9); 127,7 (C-3a'); 126,9 (C-8,10); 126,6 (C-7); 123,3 (C-2'); 122,1 (C-6'); 120,1 (C-6a); 119,7 (C-5'); 118,8 (C-4'); 110,8 (C-7'); 110,0 (C-3a'); 61,7 (C-1); 57,3 (C-4); 34,8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 27,3 (CH_2); 19,4 (CH_3); 17,9 (CH_3).

$[\alpha]_D^{26} = +255^{\circ}$ (0,02; metanol).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_4$: C 71,41%; H 5,69%; N 14,49%.

Encontrado: C, 71,32%; H, 5,52%; N, 14,64%. P.m. = 386,45.

4.3. Anexo.

Ensayo de citotoxicidad.

La actividad citotóxica in vitro se determinó utilizando una adaptación del método descrito por Bergeron.²⁴ Las líneas de células tumorales empleadas fueron: P-388 (ATCC; CL46), un cultivo en suspensión de células de ratones DBA/2; línea P-388/Schabel con sobreexpresión de glicoproteína P-170²⁸; A-549 (ATCC; CCL185), cultivo monocapa de un carcinoma de pulmón humano, HT-29 (ATCC; HTB-38) cultivo monocapa de un carcinoma humano de colon y MEL-28 (cultivo de melanoma humano).

Las células se mantuvieron en fase logarítmica de crecimiento.²⁹

Las células se sembraron en pocillos de microtitulación de 16 mm de diámetro a células por pocillo respectivamente. Un conjunto de ellos se utilizó como control de crecimiento para asegurarse de que las células permanecían en fase exponencial, y al resto, se adicionaron diferentes concentraciones del compuesto a evaluar. Todas las determinaciones se llevaron a cabo por duplicado. Tras 72 horas de incubación a 37°C, en atmósfera con un 98% de humedad y 10% de CO₂, las células se contaron por análisis electrónico de partículas en un Coulter Counter ZM. Todos los contajes (células por pocillo) representan la media de los pocillos duplicados. Se determinó el porcentaje de crecimiento en relación a los cultivos sin fármaco y se determinó la IC₅₀, esto es, la concentración de muestra que produce el 50% de inhibición del crecimiento celular.

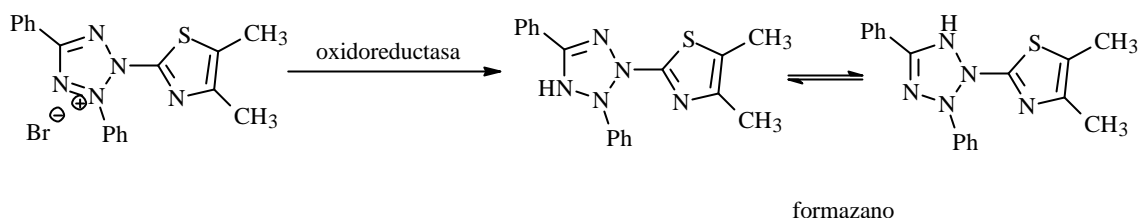
Ensayo de AR (AGENTE REVERSOR DE MULTIRESISTENCIA).⁴

Se incubaron 2000 células por pocillo de placa de 96 en un volumen final de 100 μ l de RPMI 640, 10% suero fetal de ternera, 2 mM de L-glutamina, 20 μ M de β -mercaptoetanol, 0,1 μ g/ml (100 ng/ml) de doxorubicina y la concentración adecuada del compuesto a ensayar, durante 4 días a 37°C y 5% de CO₂ en atmósfera de alta humedad.

Tras este tiempo se añadieron 10 μ l de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenildifeniltetrazolio) (5 mg/ml en PBS) y tras 4 horas de incubación en las condiciones anteriormente mencionadas, se disolvió el formazano resultante de la reducción del colorante (esquema 1) por las oxidoreductasas celulares en 150 μ l de isopropanol ácido (HCl 0,08 M), midiéndose su absorbancia a 550 nm con ayuda de un lector de placas.

Los resultados se expresan como % de supervivencia respecto del control, obtenido en ausencia del compuesto derivado de ardeemina.

Un compuesto se considera activo a una concentración dada cuando da una supervivencia menor que el 20% del control.



Esquema 1.

Fármacos.

La doxorubicina, vincristina y verapamilo fueron proporcionados por Sigma (St. Louis, MO). El paclitaxel y la rhodamina 123 (Rh123) fueron proporcionados por Molecular Probes (Eugene, OR). El cultivo celular, reactivos y medios fueron proporcionados por Gibco (Paisley, UK) y el suero fetal de ternera (FCS) por Seromed-Biochrom (Berlín, Alemania).

Líneas celulares y cultivos.

Las células parental murine leucemia P388 y las mdr P388/Schabel (muestran resistencias relativas sobre 100, 450 y 120 veces a doxorubicina, vincristina y paclitaxel, respectivamente, comparado a la línea celular P388) y el adenocarcinoma de colon humano L₀V₀ y las células mrd L₀V₀/Dx (muestran resistencias relativas a doxorubicina sobre 30 veces en comparación con su línea celular madre) fueron aportados amablemente por el Dr.M. Grandi (Farmacia-Farmitalia, Nerviano, Italia). Ambas líneas celulares se seleccionaron por crecimiento en la presencia de doxorubicina para el fenotipo mdr y sobreexpresión del gen *mdr1*. P388 y P388/Schabel fueron rutinariamente mantenidos (37°C, 5% CO₂ en atmósfera húmeda) en RPMI 1640 medio suplementado con 2mM L-glutamina, 20 μM de β-mercaptoetanol, 100 IU/ml estreptomicina-penicilina y 10% FCS. El medio para células P388/Schabel y L₀V₀/Dx se suplementó con 300 y 100 ng/ml doxorubicina, respectivamente,

para conservar su fenotipo mdr. Un día antes del uso experimental, el medio de cultivo de las líneas celulares mdr se removió y la scélulas crecieron en medio sin fármacos.

Ensayo de quimiosensibilización.

Para el ensayo de de quimiosensibilización, se construyó una completa curva dosis de fármaco antitumoral-respuesta de crecimiento celular como se indicó sobre cada concentración de RMA. Se obtuvo así todo un rango de valores de IC_{50+} en presencia de las diferentes concentraciones de RMA, los valores IC_{50-} se obtuvieron en ausencia de RMA. El incremento en sensibilidad al antitumoral se expresó como ganancia de sensibilidad y calculado para cada concentración de RMA de el ratio $\frac{IC_{50-}}{IC_{50+}}$.

Medida de acumulación de Rh123.

Se incubaron células LoVo/Dx (10^6 células/ml) durante 30 minutos ($37^{\circ}C$, 5% de CO_2 en una atmósfera húmeda) con $2,5 \mu M$ de Rh123 y la concentración indicada del RMA. Bajo estas condiciones no se detectó citotoxicidad asociada con Rh123. Se lavaron las células 2 veces con agua-hielo PBS, y se suspendieron en PBS solo antes de la medida citométrica. Se usaron como blanco células no tratadas y suspendidas en PBS. Para determinar la acumulación de Rh123 en células sensibles, se incubaron células LoVo bajo las mismas condiciones que las células MDR, pero en ausencia de RMA. Las células se analizaron en (10000 células por muestra) en un citómetro de flujo FACSort (Becton & Dickinson, San José, CA) esencialmente como describieron Pilarsky y Belch. La excitación se hizo con un láser de Argón operando a 488 nm y análisis de fluorescencia a 530/530 nm. Las células que no habían sido expuestas a Rh123 se usaron para determinar el fondo de autofluorescencia bajo estas condiciones.

Un día antes del uso experimental, el medio de cultivo de las líneas celulares mdr se removió y la células crecieron en medio sin fármacos.

Ensayo de quimiosensibilización.

Para el ensayo de de quimiosensibilización, se construyó una completa curva dosis de fármaco antitumoral-respuesta de crecimiento celular como se indicó sobre cada concentración de RMA. Se obtuvo así todo un rango de valores de IC_{50+} en presencia de las diferentes concentraciones de RMA, los valores IC_{50-} se obtuvieron en ausencia de RMA. El incremento en sensibilidad al antitumoral se expresó como ganancia de sensibilidad y calculado para cada concentración de RMA de el ratio $\frac{IC_{50+}}{IC_{50-}}$.

Medida de acumulación de Rh123.

Se incubaron células L₀V₀/Dx (10⁶ células/ml) durante 30 minutos (37°C, 5% de CO₂ en una atmósfera húmeda) con 2,5 μ M de Rh123 y la concentración indicada del RMA. Bajo estas condiciones no se detectó citotoxicidad asociada con Rh123. Se lavaron las células 2 veces con agua-hielo PBS, y se suspendieron en PBS solo antes de la medida citométrica. Se usaron como blanco células no tratadas y suspendidas en PBS. Para determinar la acumulación de Rh123 en células sensibles, se incubaron células L₀V₀ bajo las mismas condiciones que las células MDR, pero en ausencia de RMA. Las células se analizaron en (10000 células por muestra) en un citómetro de flujo FACSort (Becton & Dickinson, San José, CA) esencialmente como describieron Pilarsky y Belch. La excitación se hizo con un láser de Argón operando a 488 nm y análisis de fluorescencia a 530/530 nm. Las células que no habían sido expuestas a Rh123 se usaron para determinar el fondo de autofluorescencia bajo estas condiciones.

4.4. Bibliografía.

- 1) W.P. Ana, E. Bartholdi, R.R. Ernot; *J. Chem. Phys.* **64**, 2229 (1976).;Error! Marcador no definido.
- 2) K. Nagayama y cols; *J. Magn. Res.* **40**, 321 (1980).
- 3) A. Box, G. Morris; *J. Magn. Res.* **42**, 501 (1981).
- 4) D. Neuhaus; *J. Magn. Res.* **53**, 109 (1983).
- 5) M. Kinns, J.K.M. Sanders; *J. Magn. Res.* **56**, 518 (1984).
- 6) A.T. Mason, G.R. Winder; *J. Chem. Soc. (London)* **65**, 187-191 (1894).;Error! Marcador no definido.
- 7) L. Velluz, G. Amiard, R. Heymès; *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1012-1015 (1954).
- 8) F. Wessely, K. Riedl, H. Tuppy; *Monatshafte für Chemie* **81**, 861-872 (1950).
- 9) G.G. Smith, R. Baum; *J. Org. Chem* **52**, 2248-2255 (1987).
- 10) D.T.W. Chu, C.W. Nordeen, D.J. Hardy, R.N. Swanson, W.J. Giardina, A.G. Pernet, J.J. Plattner; *J. Med. Chem.* **34**, 168-174 (1991).
- 11) Du Pont de Nemours and Co.; Bailey Soc., 3461-3464 (1950).
- 12) Go, Tani; *Bl. chem. Soc. Japan* **14**, 510-512 (1939).
- 13) Abderhalden, Neumann; *Fermentf.* **14**, 133-141 (1935).
- 14) Leuchs, *B.* **39**, 858.
- 15) J.S. Kiely, S.R. Priebe; *Org. Prep. Procedures* **22(6)**, 761-764 (1990).
- 16) P. Quitt, J. Hellerbach, K. Vogler; *Helvetica Chimica Acta* **46**, 327-333 (1963).
- 17) T.Kanmera, S. Lee, H. Aoyagi, N. Izumiya; *T. Letters* **46**, 4483-4486 (1979).
- 18) H. Takeuchi, S. Hagiwara, S. Eguchi; *Tetrahedron* **45(20)**, 6375-6386 (1989).
- 19) S.Eguchi, K.Yamashita, Y.Matsushita, A. Kakehi; *J. Org. Chem.* **60**, 4006-4012 (1995).
- 20) P.Molina, M.Alajarín, A.Vidal; *Tetrahedron* **45(13)**, 4263-4286 (1989).
- 21) P. Molina, I. Díaz, A. Tárraga; *Tetrahedron* **51(19)**, 5617-5630 (1995).

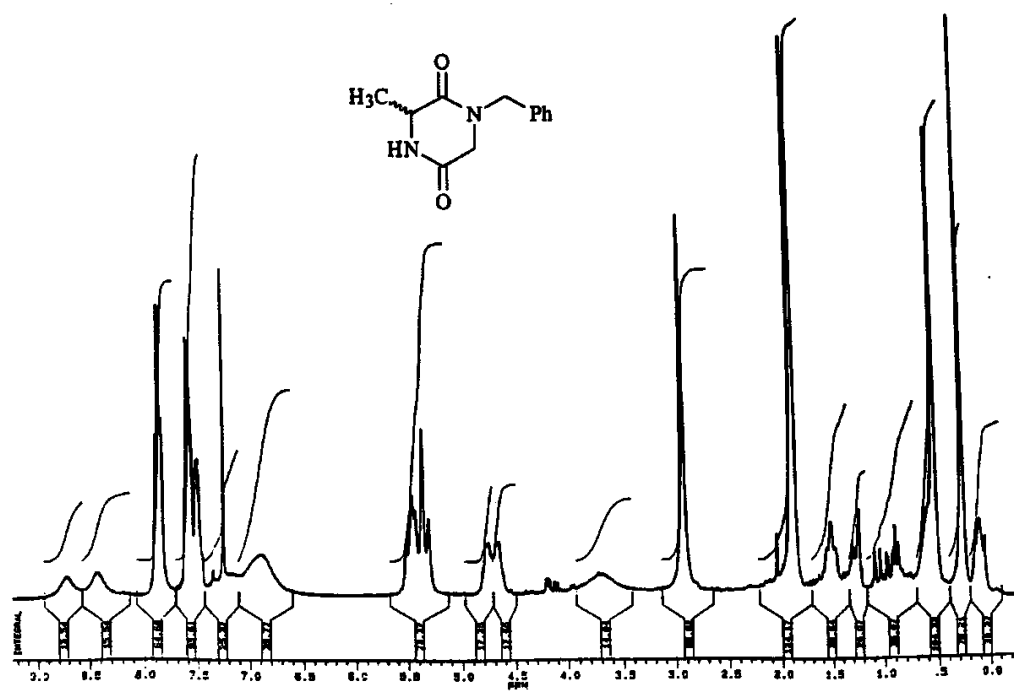
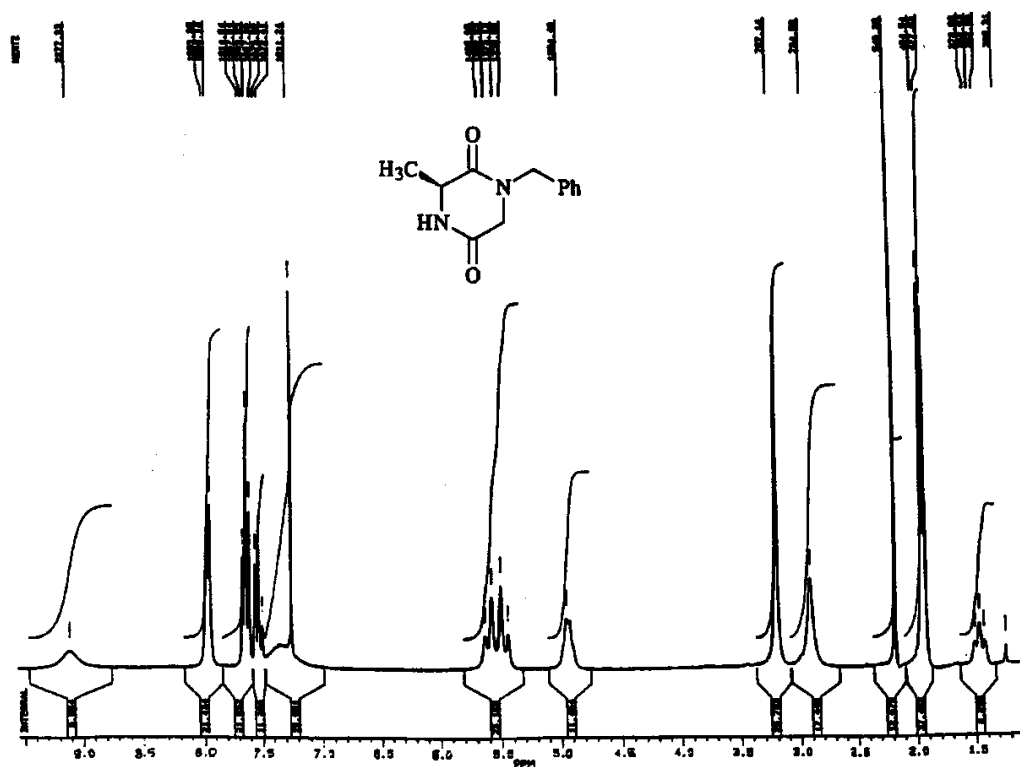
- 22) S.D.Bull, S.D.Davies, W.O.Moss; *Tetrahedron: Asymmetry* **9**, 321-327 (1998).
- 23) M.T. Bartolomé, Tesina de Licenciatura. Madrid 1997.
- 24) G.Porzi, S.Sandri; *Tetrahedron: Asymmetry* **7**, 189-196 (1996).
- 25) M.A. Ardakani, R.K. Smalley, R.H. Smith; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2501 (1983).
- 26) U. Schöllkopf, R. Lonsky, P. Lehr; *Liebigs Annalen*, 413-417 (1985).
- 27) J.D. Sánchez Cebrián, Tesina de licenciatura: “*Síntesis y actividad biológica de secó-análogos de Ardeemina*”, Madrid 1996.
- 28) M.Yamaura, T.Suzuki, H.Hashimoto, J.Yoshimura, T.Okamoto, C.Shin; *Bull. Chem. Soc. Jpn* **58**, 1413-1420 (1985).
- 29) R.J. Bergeron, P.F.Jr. Cavanaugh, S.J. Kline, R.G.Jr. Hugues, G.T. Elliot, C.W. Porter; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **121**, 848 (1984).
- 30) M.Somei; Y.Karasawa; Ch.Kaneko; *Heterocycles* **16(6)**; **Error! Marcador no definido.**, 941-949 (1981).
- 31) T.Gan, J.M.Cook; *T. Letters* **38(8)**, 1301-1304 (1997).
- 32) A.M.Felix; *J. Org. Chem.* **39(10)**, 1427-1429 (1974).
- 33) La línea multirresistente fue suministrada por María Grandi, de Pharmacia-Farmitalia (Nerviano, Italia).
- 34) Eagle's Minimum Essential Medium, que contiene Earle's Balanced Salts, aminoácidos no esenciales , L-glutamina 2 mM suplementado con 5% de Fetal Calf Serum, 10^{-2} M NaHCO_3 y 0,1 g/l penicilina G + 0,1 g/l de sulfato de estreptomicina.

5. ESPECTROS REPRESENTATIVOS.

Índice de espectros.

Espectro N°	Producto	Página
1	6 y 6 racémico	275
2 y 3	¹ H y NOE de 39	276
4 y 5	¹³ C y DEPT de 39	277
6	COSY de 39	278
7	HETCOR de 39	279
8, 9 y 10	¹ H de 39 y de 39 racémico y HPLC de 39	280
11 y 12	¹ H y NOE de 61	281
13	¹ H de 46	282
14	¹ H de 45	283
15 y 16	¹ H y ¹³ C de 41	284
17 y 18	¹ H y ¹³ C de 51	285
19 y 20	¹ H y ¹³ C de 53	286
21 y 22	¹ H y ¹³ C de 102	287
23 y 24	¹ H de 60 y de 84a	288
25 y 26	NOE de 60 y de 84a	289
27 y 28	¹ H de 62 y de 63	290
29 y 30	NOE de 62 y de 63	291
31 y 32	¹ H de 65a y de 66a	292
31 y 33	¹ H de 65a y de 65a deuterado	293
34 y 35	¹ H de 65a y de 65a racémico	294
36 y 37	¹ H de 67a y de 86c	295
38 y 39	¹ H de 65d y de 66d	296
40 y 41	¹ H de 66c y de 65c	297
42	transformación de 66c en 65c	298
43 y 44	¹ H de 67d y de 68d	299
45 y 46	¹ H y NOE de 71a	300
47 y 48	¹ H y NOE de 89b	301

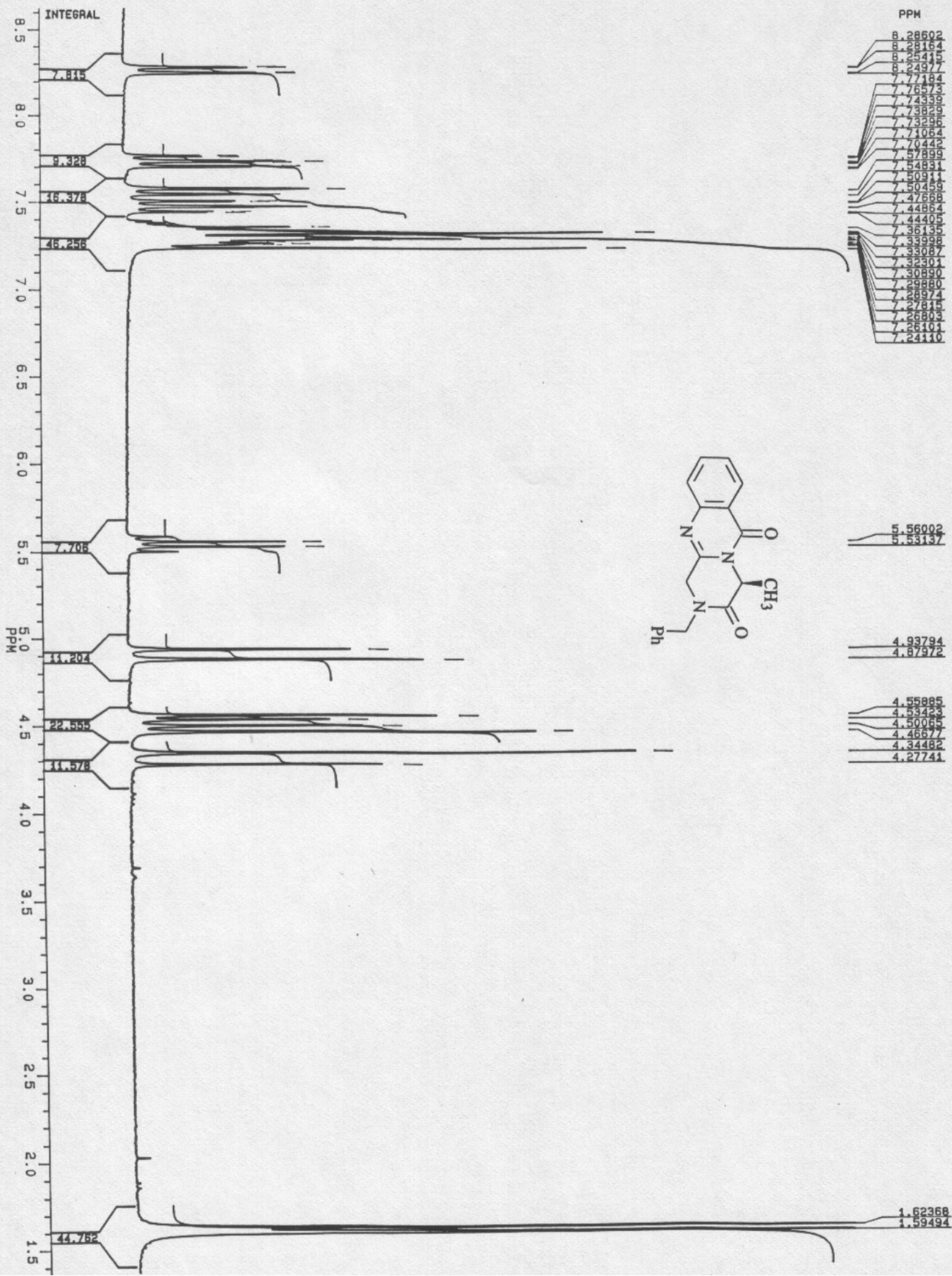
Espectro N°	Producto	Página
49 y 50	¹ H y NOE de 71c y 71b	302
51 y 52	¹ H de 84b y 85b	303
53 y 54	NOE de 62 y de 85b	304
55 y 56	¹ H de 84c y de 85c	305
57 y 58	NOE de 84d y 85d	306
59 y 60	¹ H de 91 y de 97	307
61 y 62	¹ H y NOE de 103	308
63 y 64	¹ H y ¹³ C de 104	309
65 y 66	¹ H y HPLC de FQF racémica	310
67 y 68	¹ H y ¹³ C de 100	311
69 y 70	¹ H y ¹³ C de 101	312
71 y 72	¹ H y HPLC de fiscalina B	313

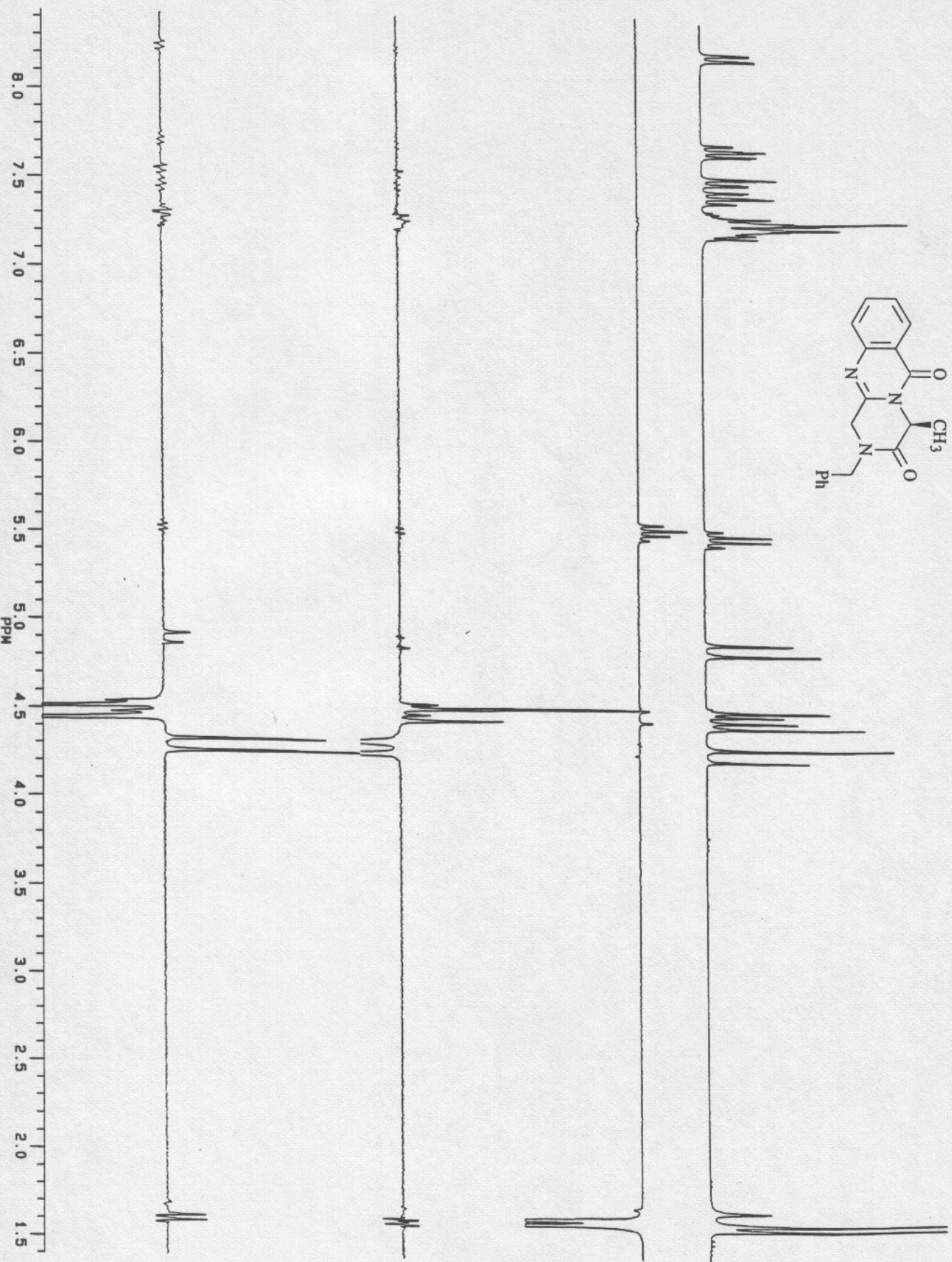
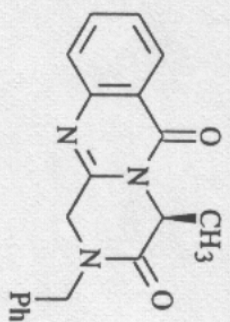


Espectro 1. Producto 6.

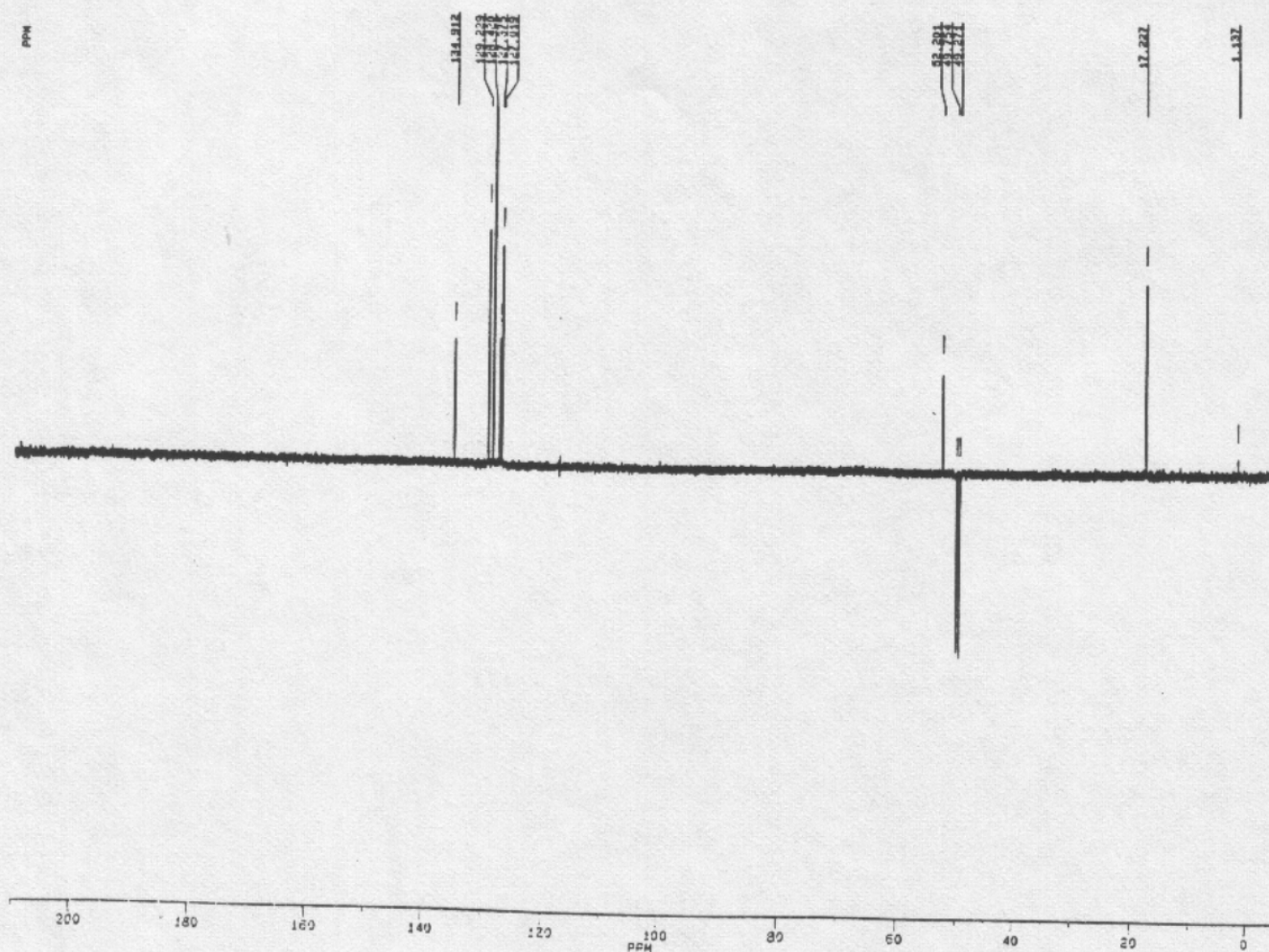
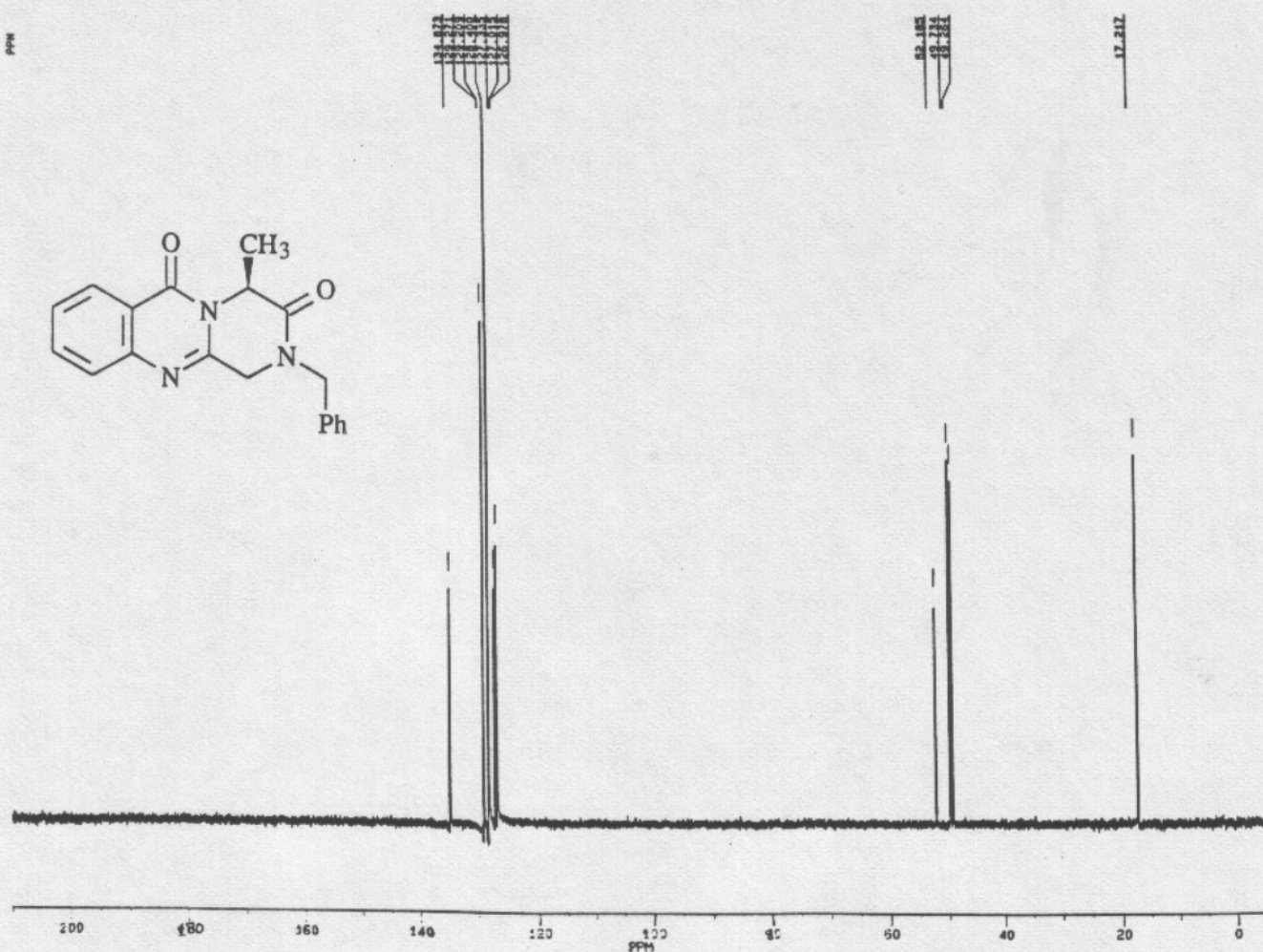
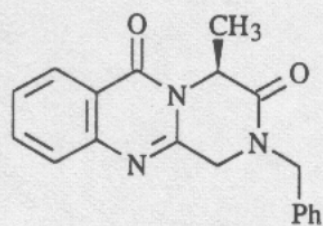
Espectro 2. Producto **39**.

Espectro 3. NOE del producto **39**.

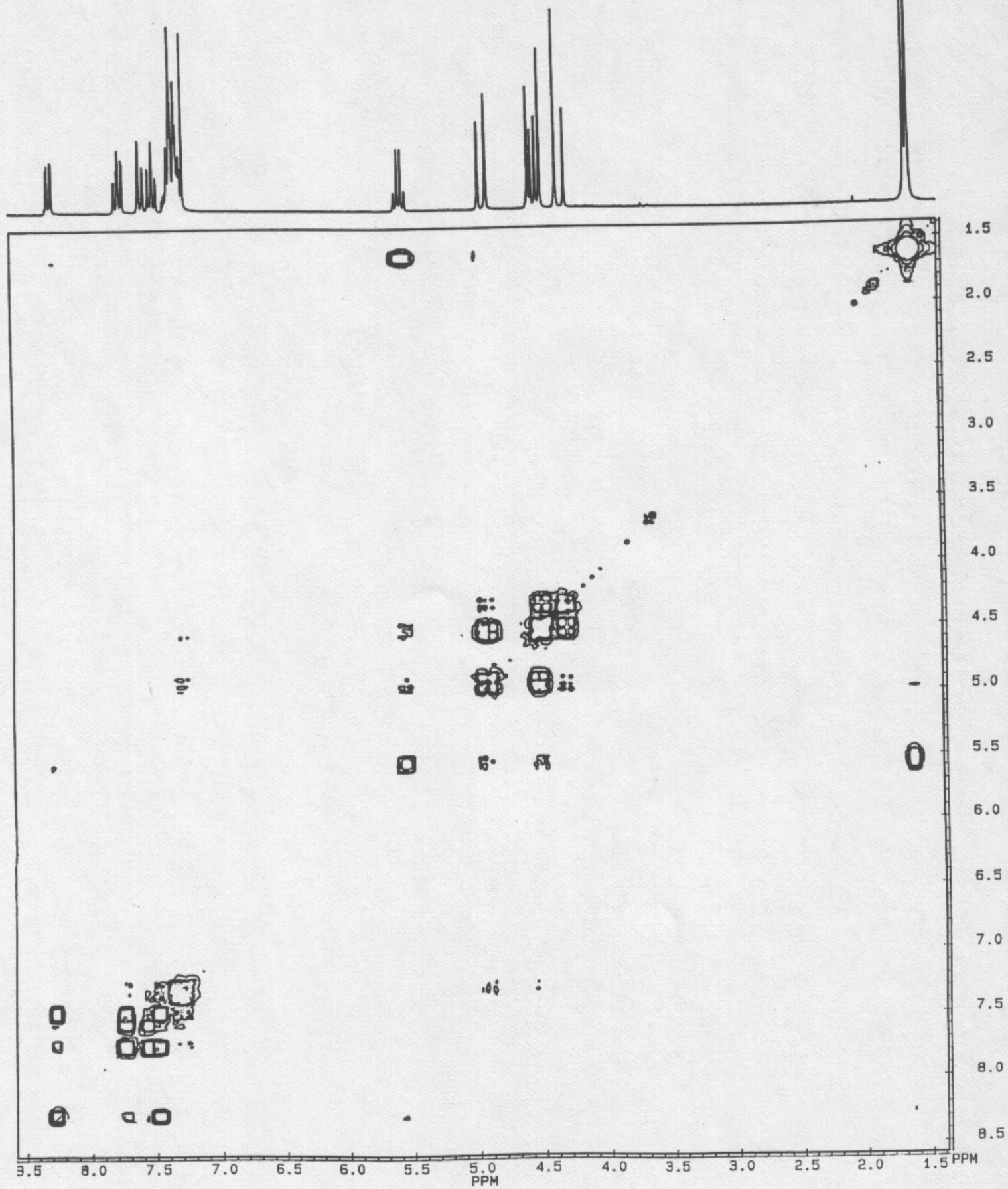
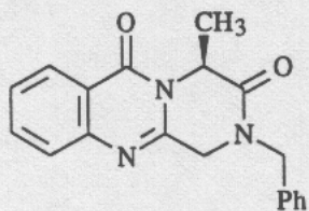




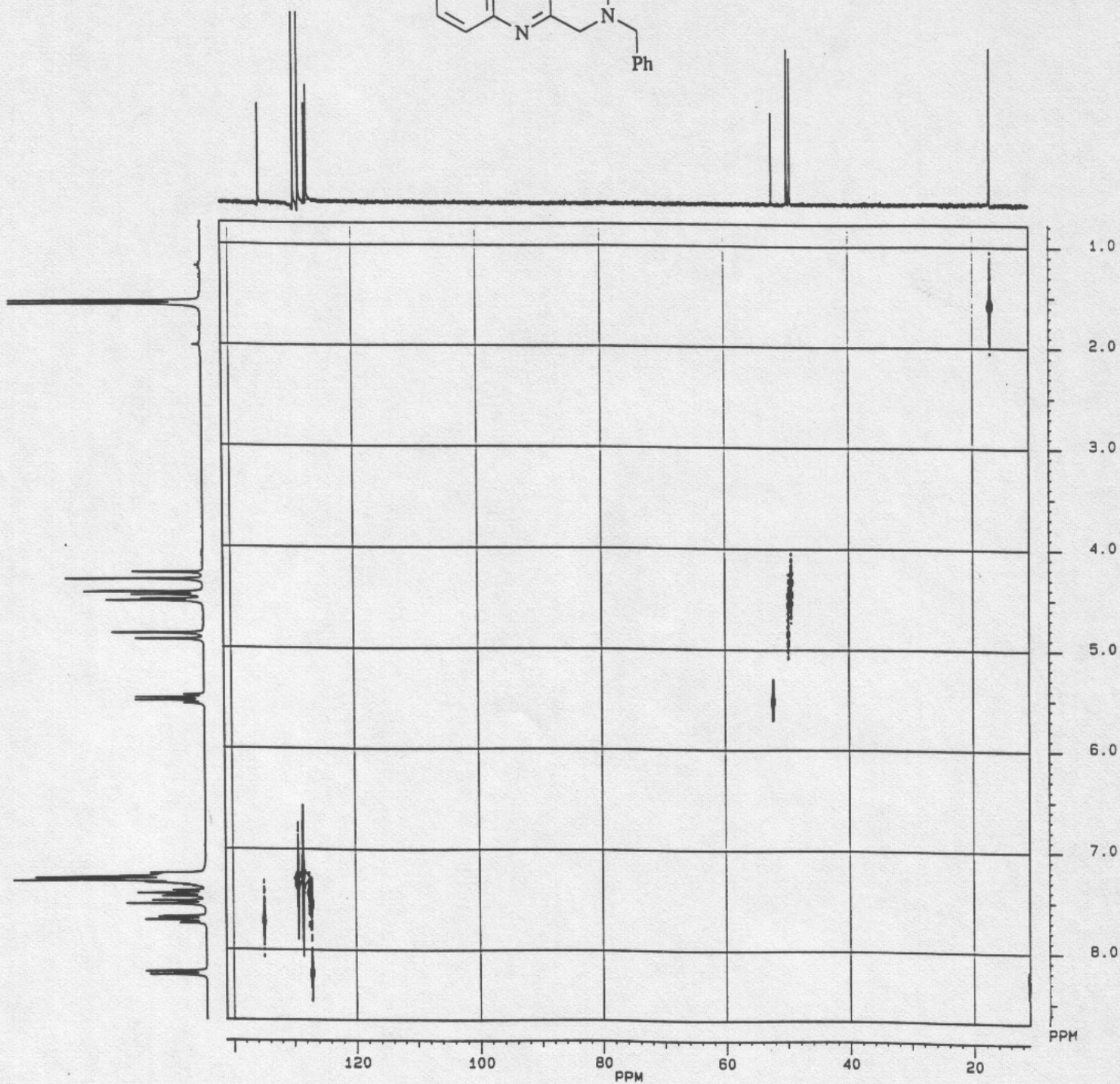
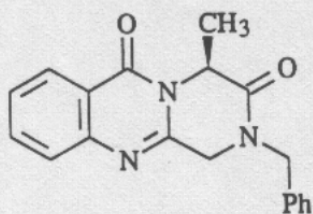
Espectros 4 y 5. Producto **39**.



Espectro 6. Producto **39**.



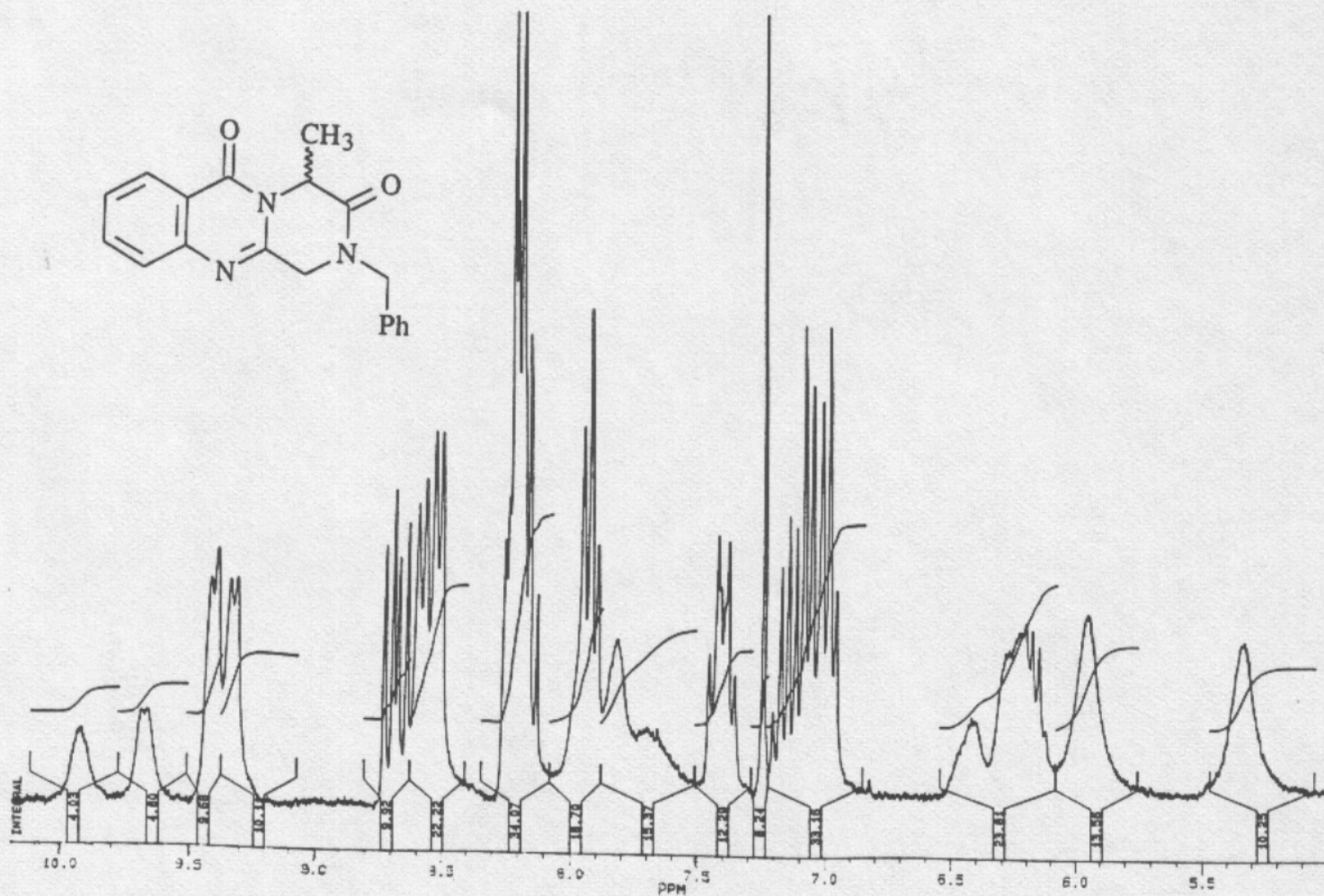
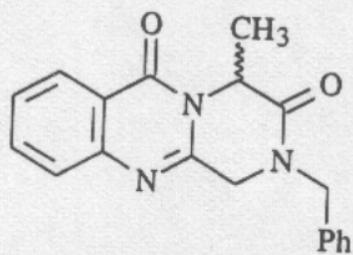
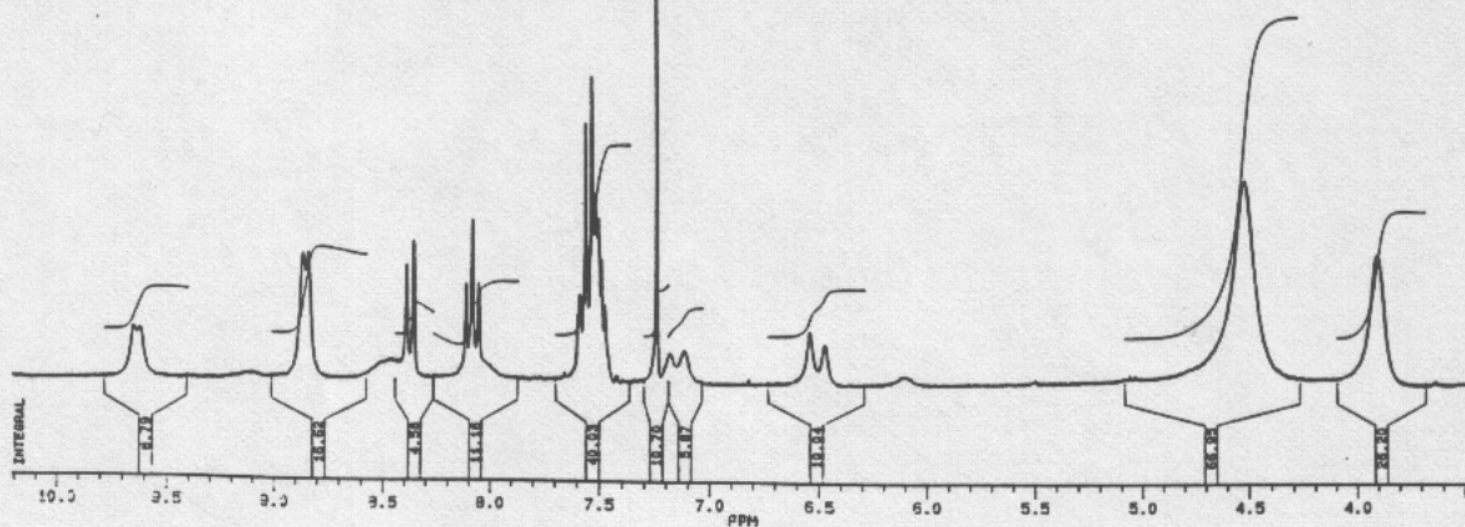
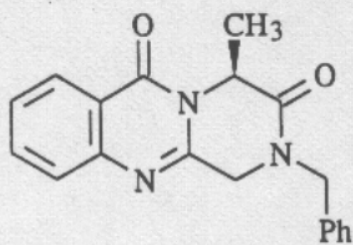
Espectro 7. Producto **39**.

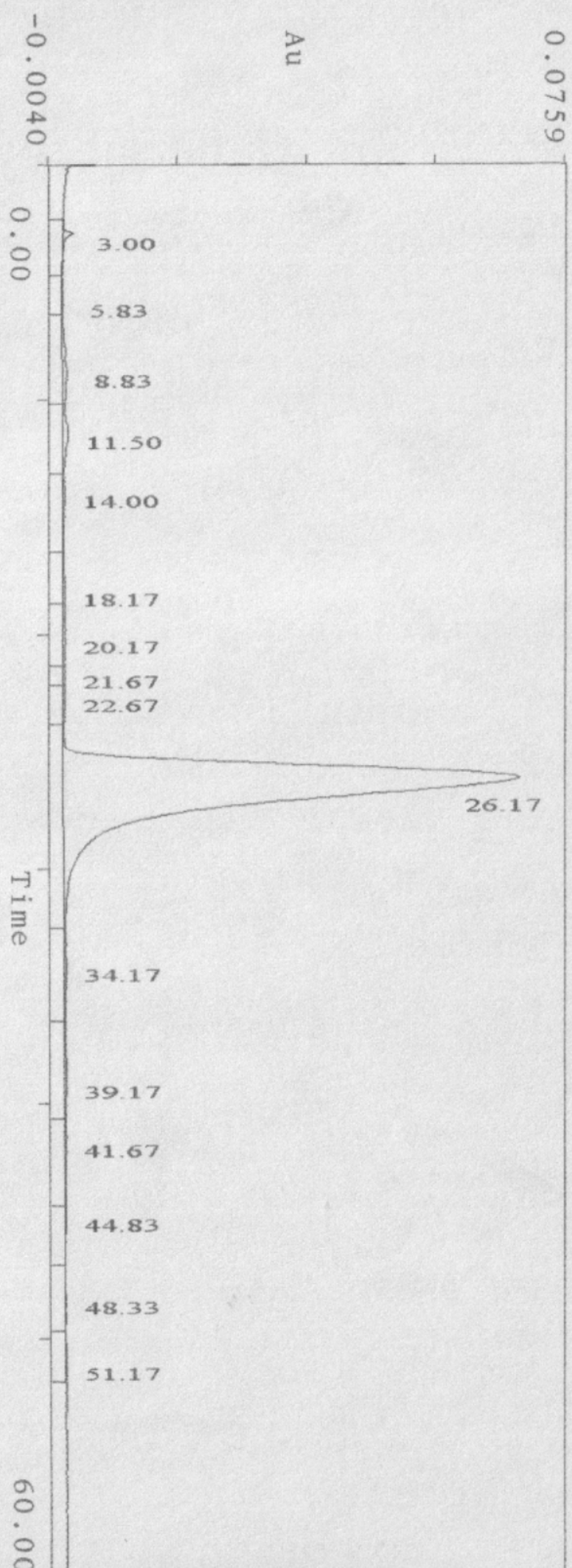


Espectro 8. Producto **39**.

Espectro 9. Producto **39** racémico.

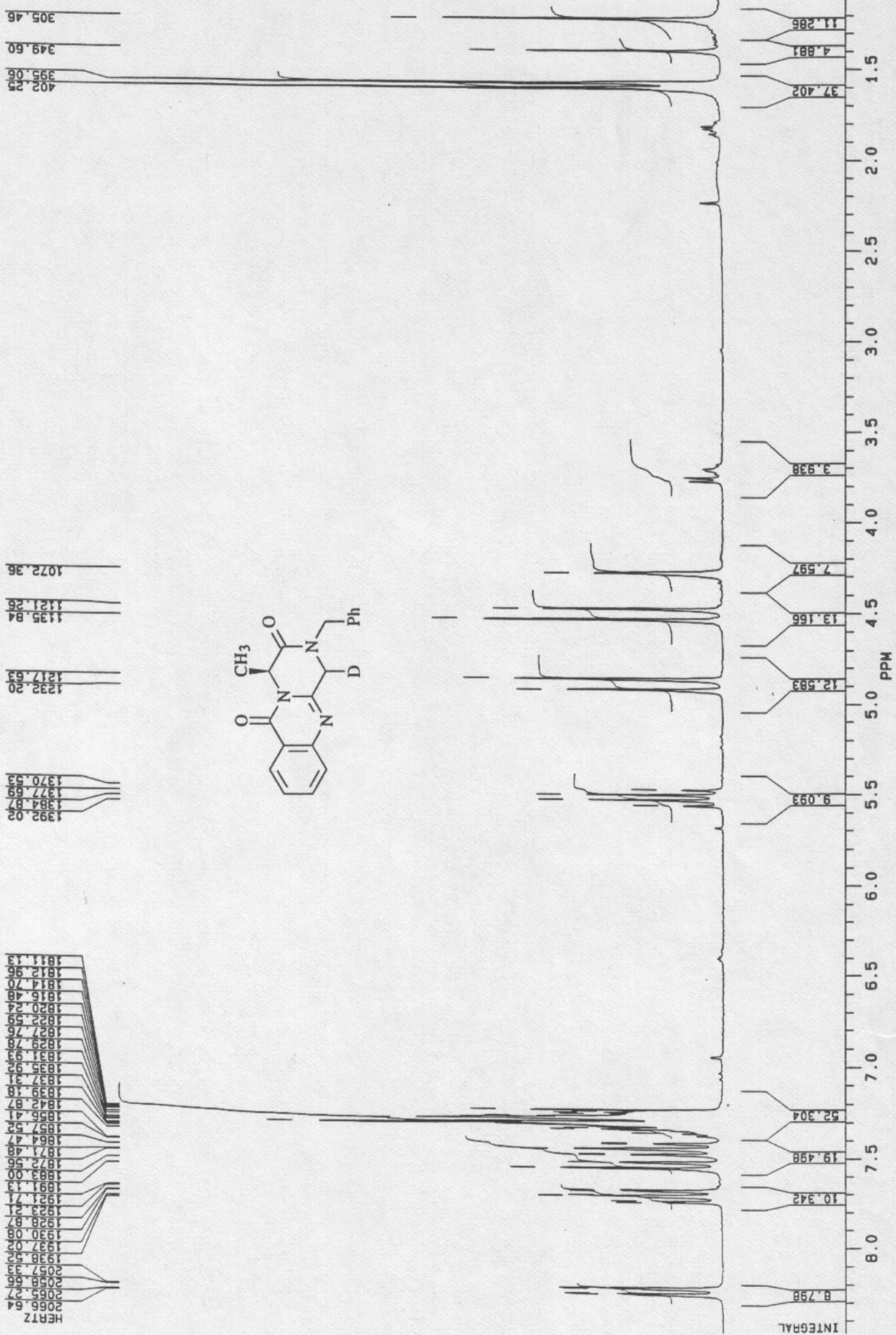
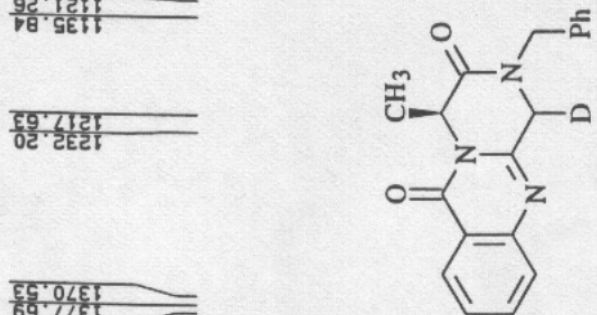
Espectro 10. HPLC del producto **39**.



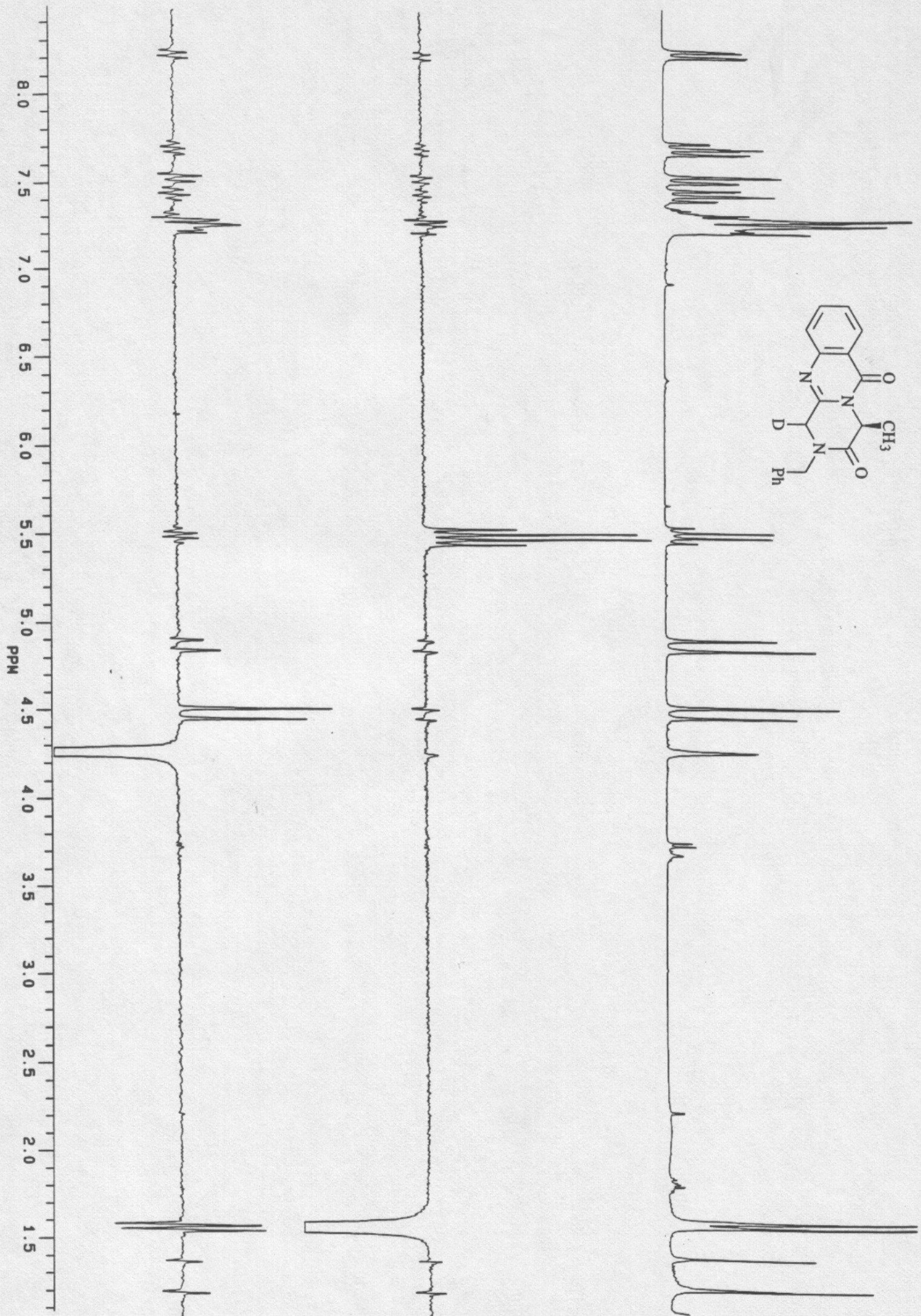
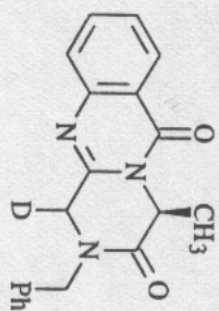


Espectro 11. Producto **61**.

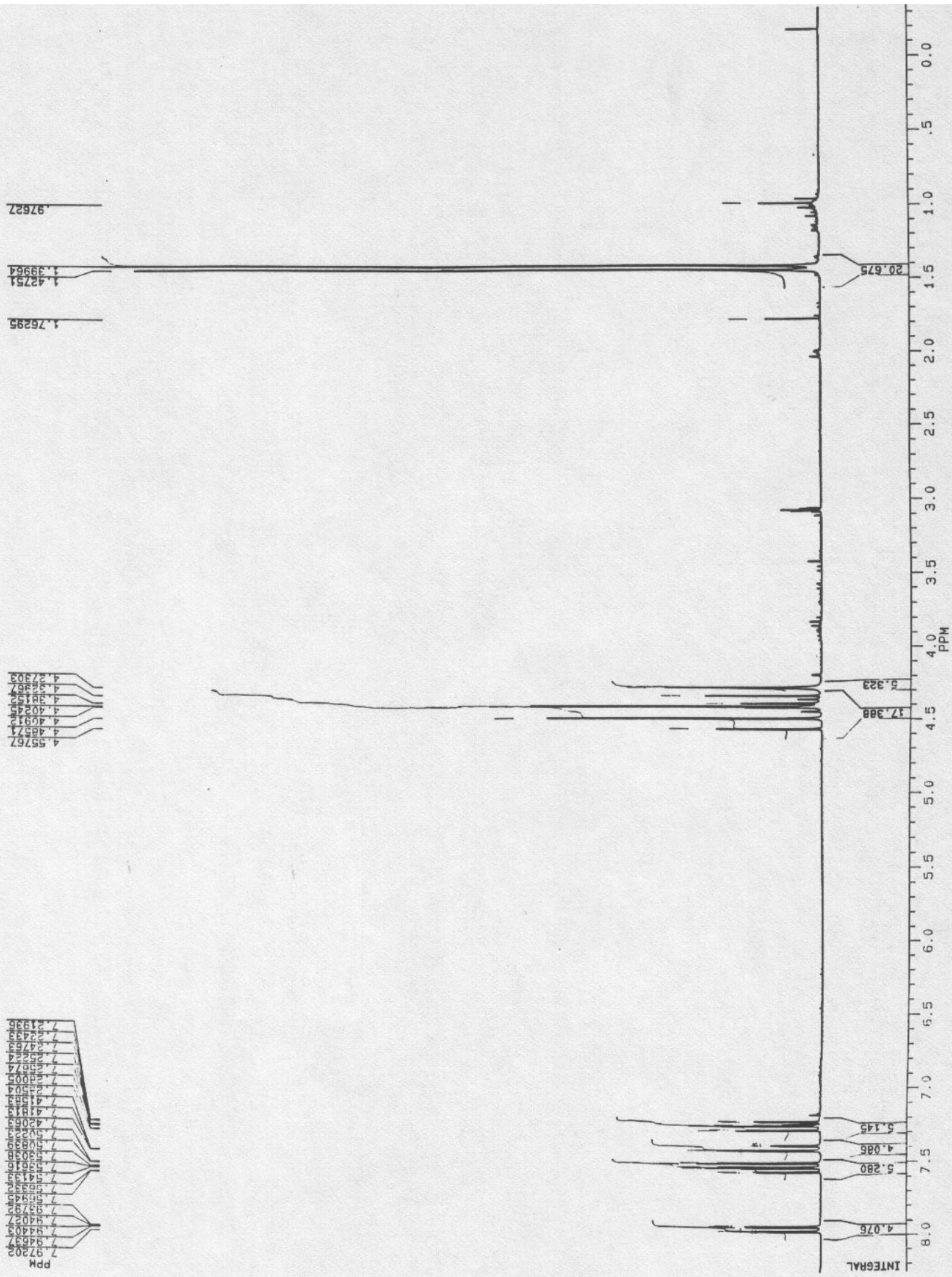
Espectro 12. NOE de producto **61**.



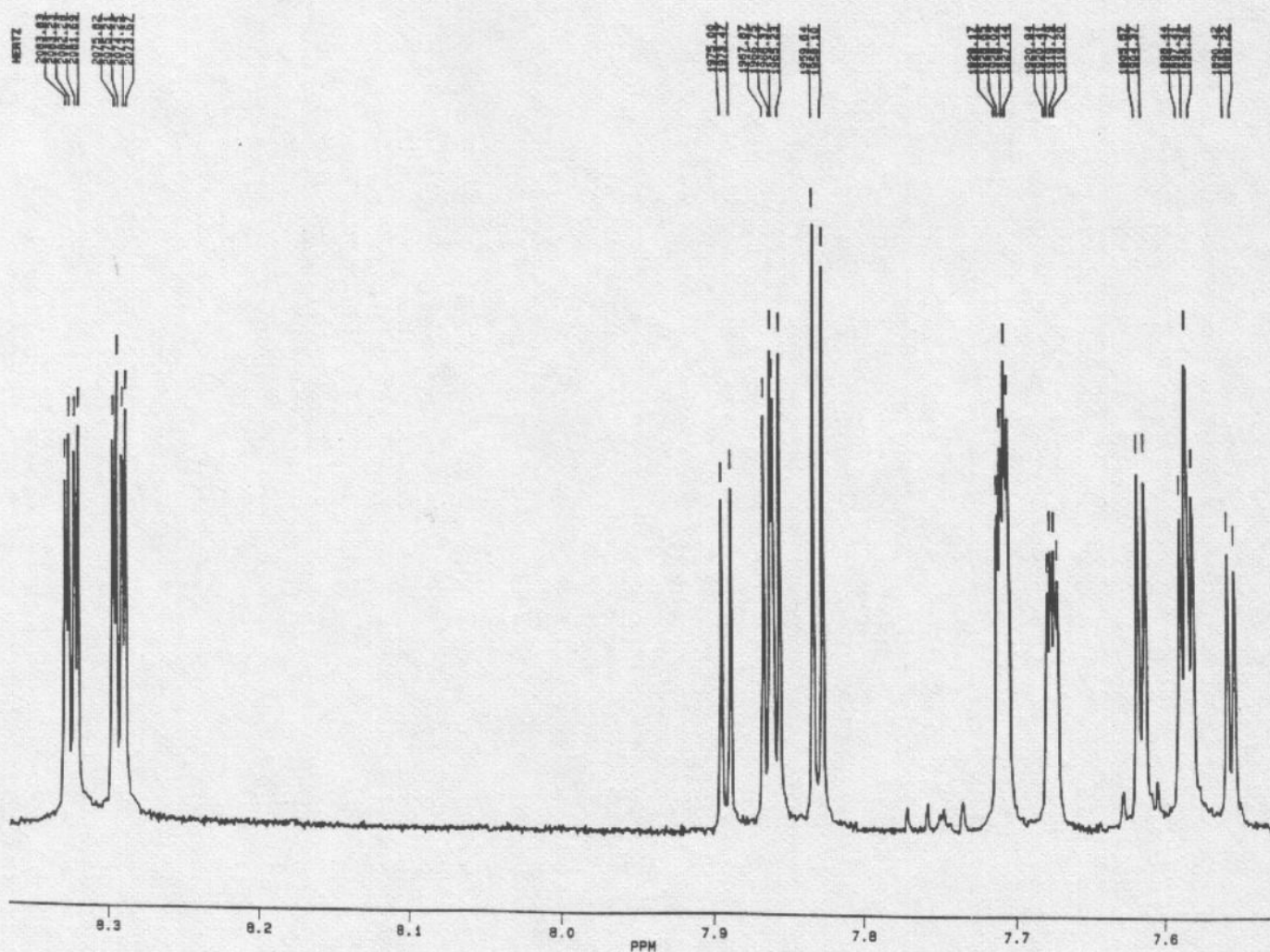
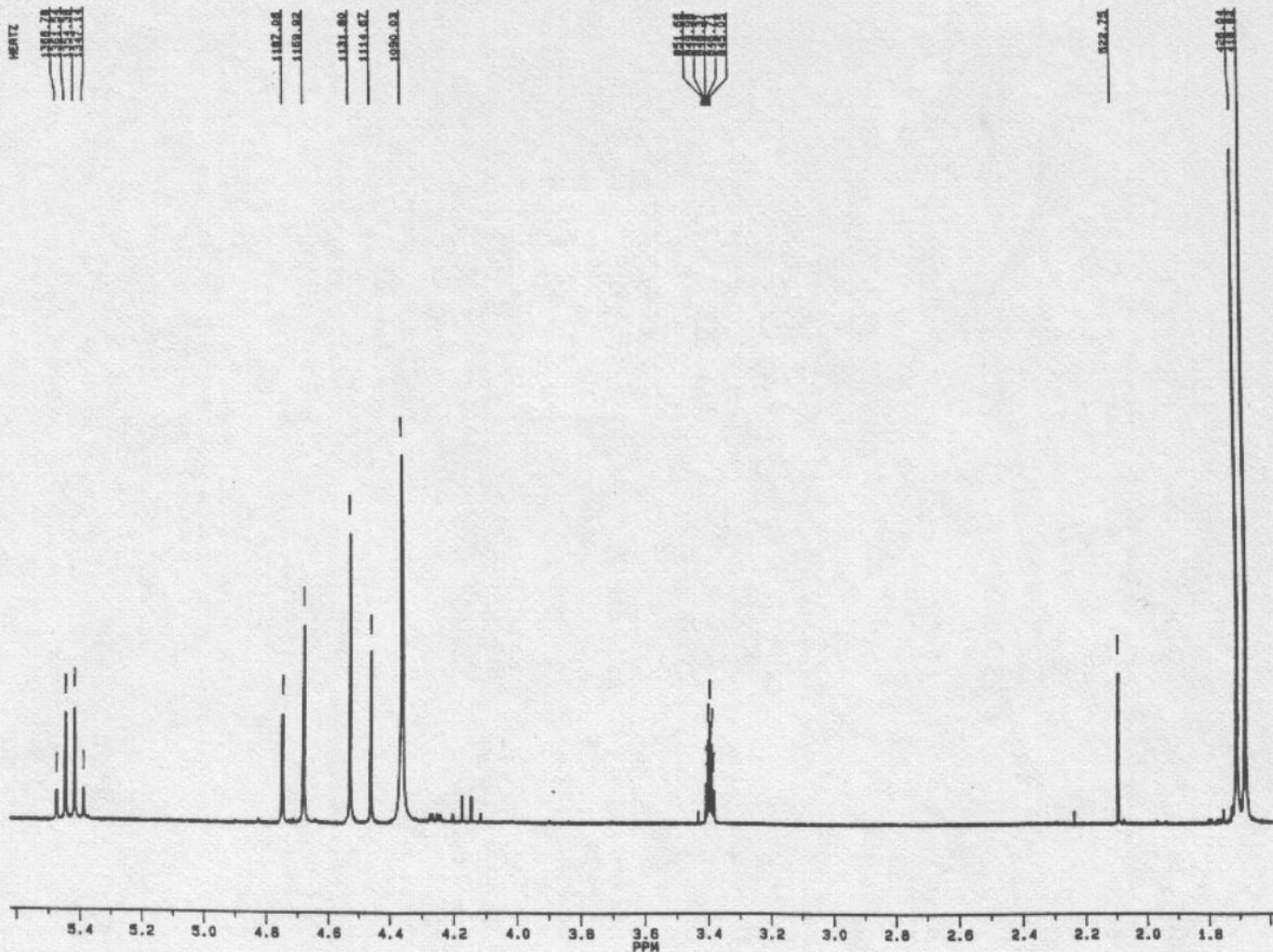
HERTZ
2066.64
2065.27
2058.66
2057.33
1938.52
1937.02
1930.08
1928.87
1923.21
1921.71
1891.13
1883.00
1872.56
1871.48
1864.47
1857.52
1856.41
1842.87
1839.18
1837.31
1835.92
1831.93
1829.78
1827.76
1822.59
1820.24
1816.48
1814.70
1812.96
1811.13



Espectro 13. Producto **46**.

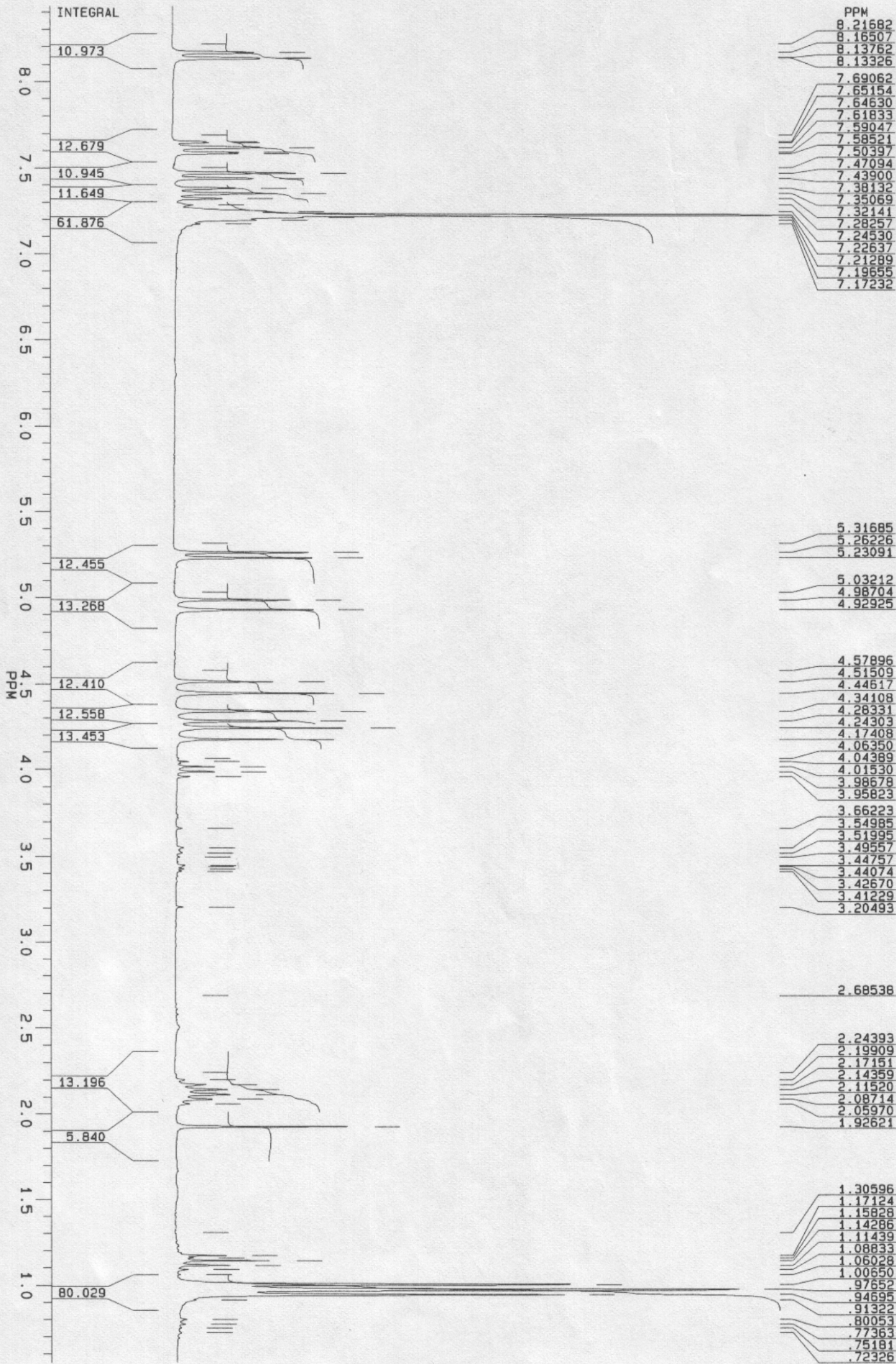


Espectro 14. Producto **45**.

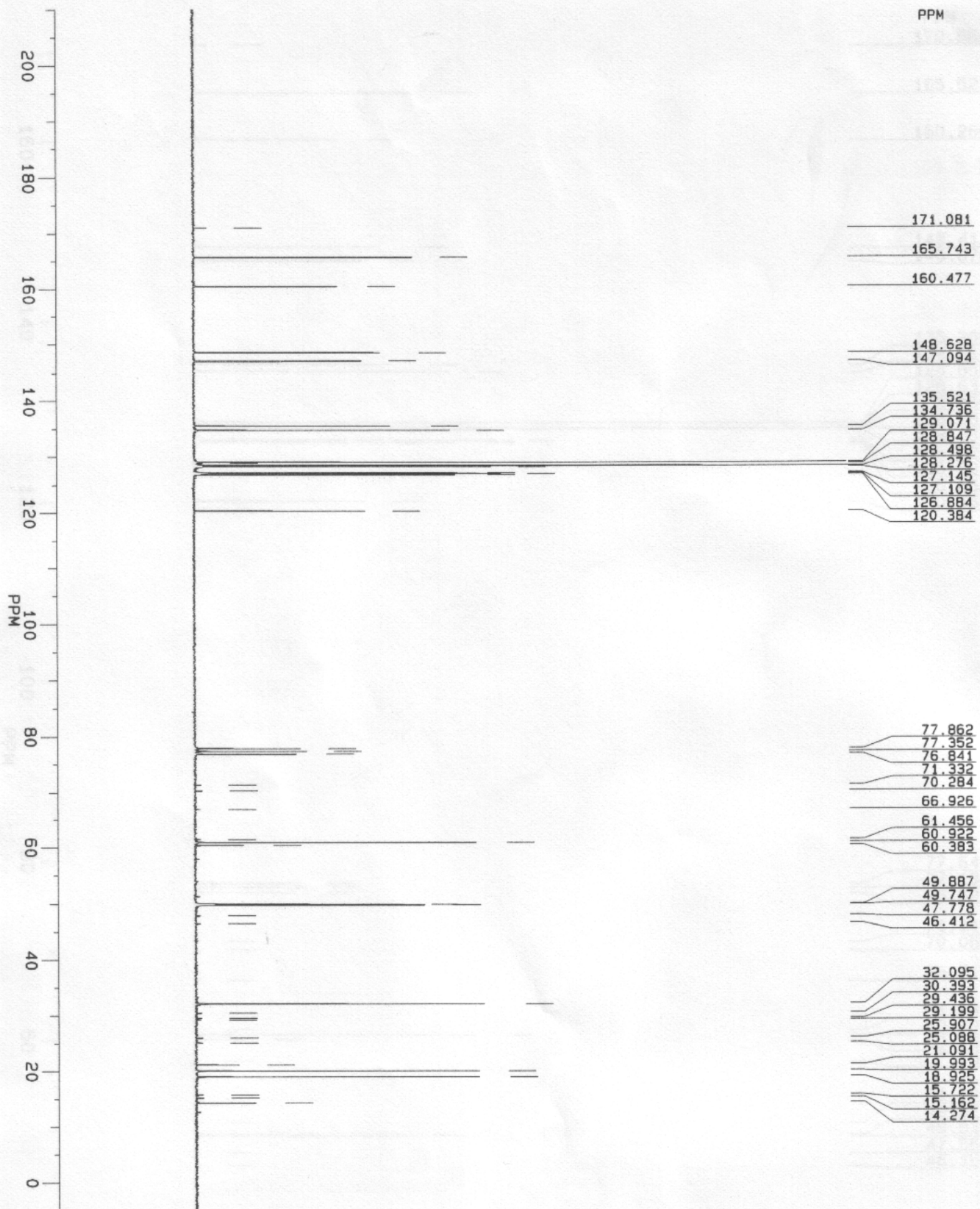


Espectro 15. Producto **41**.

Espectro 16. Producto **41**.

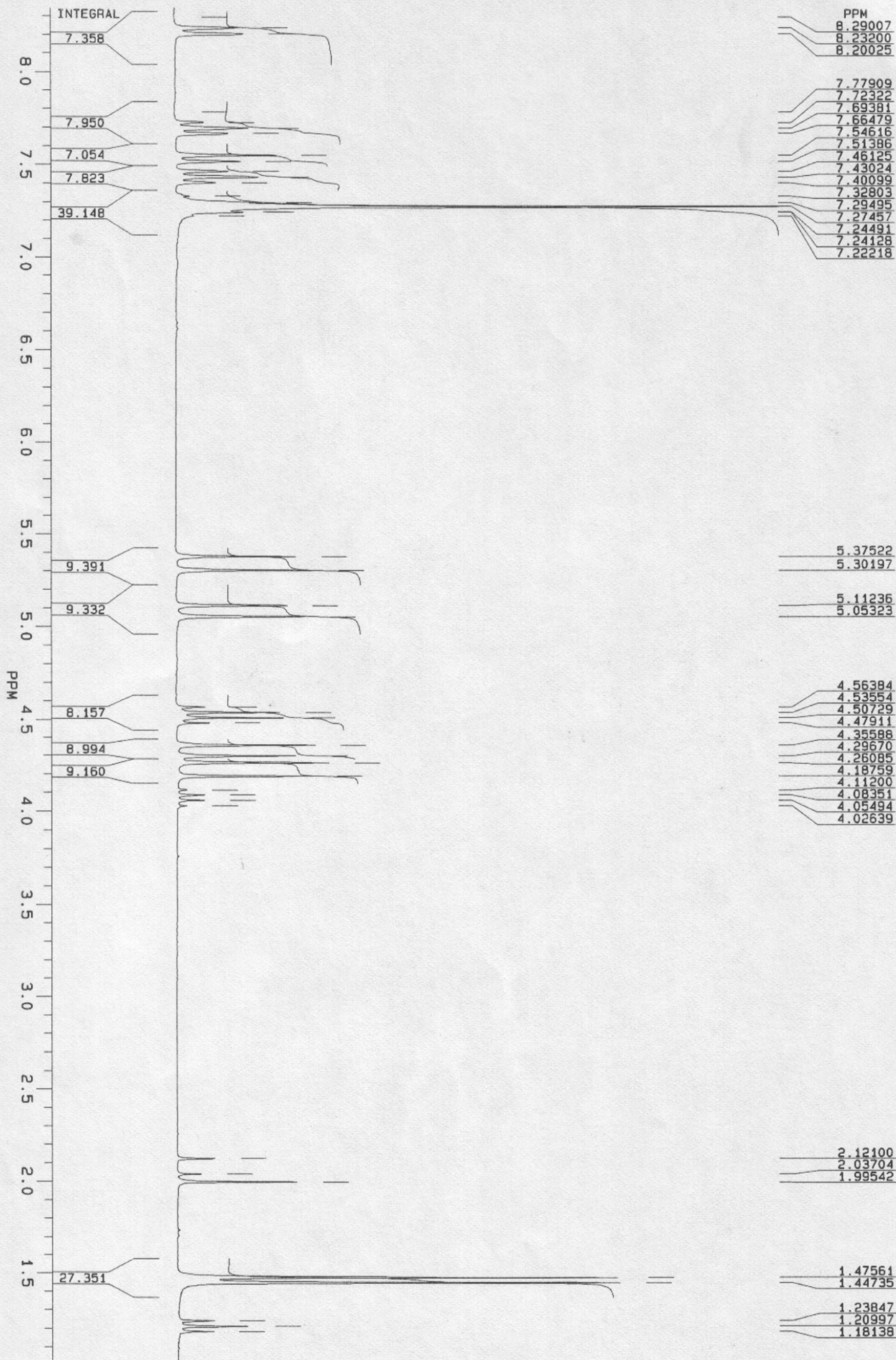


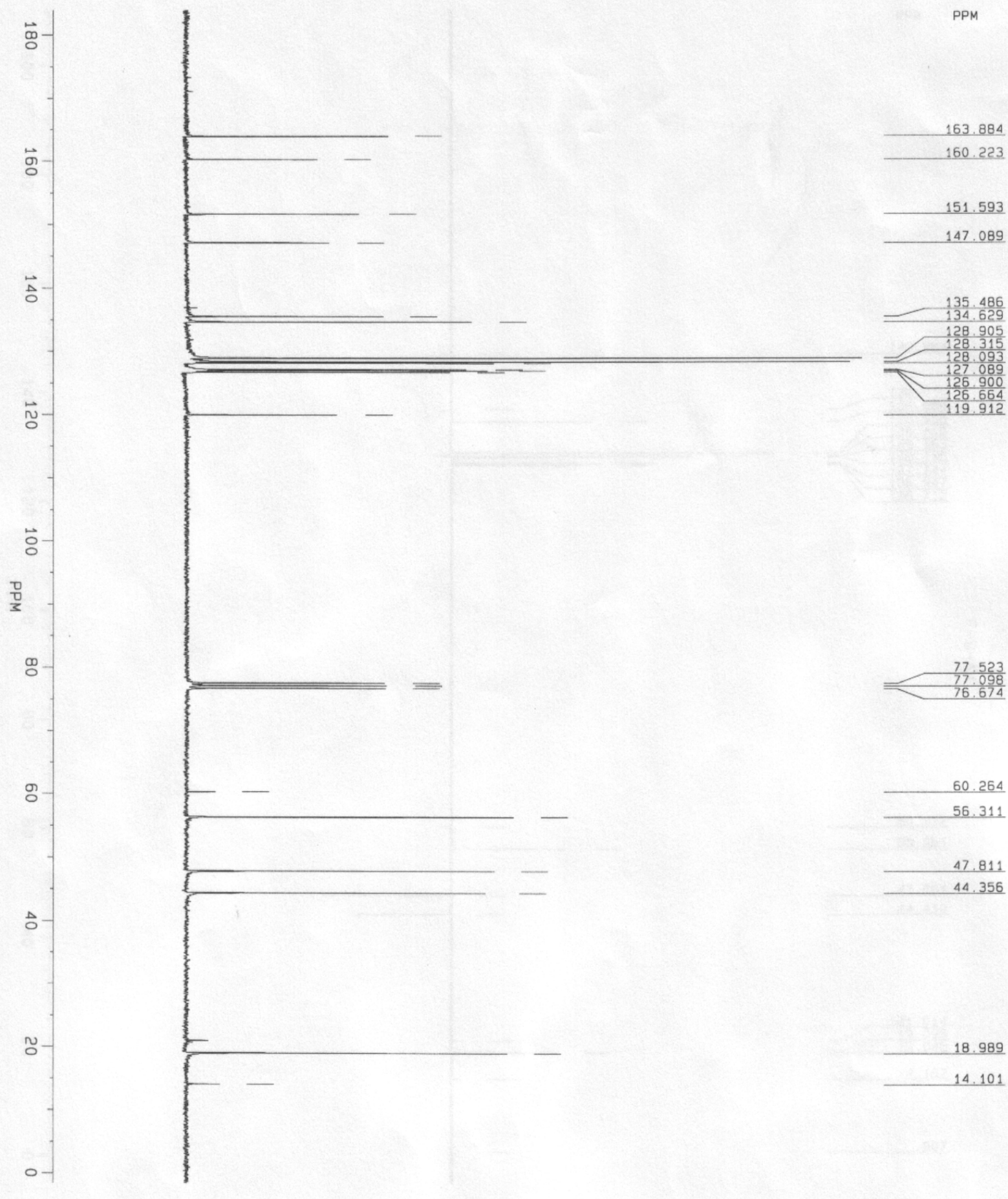
PPM



Espectro 17. Producto **51**.

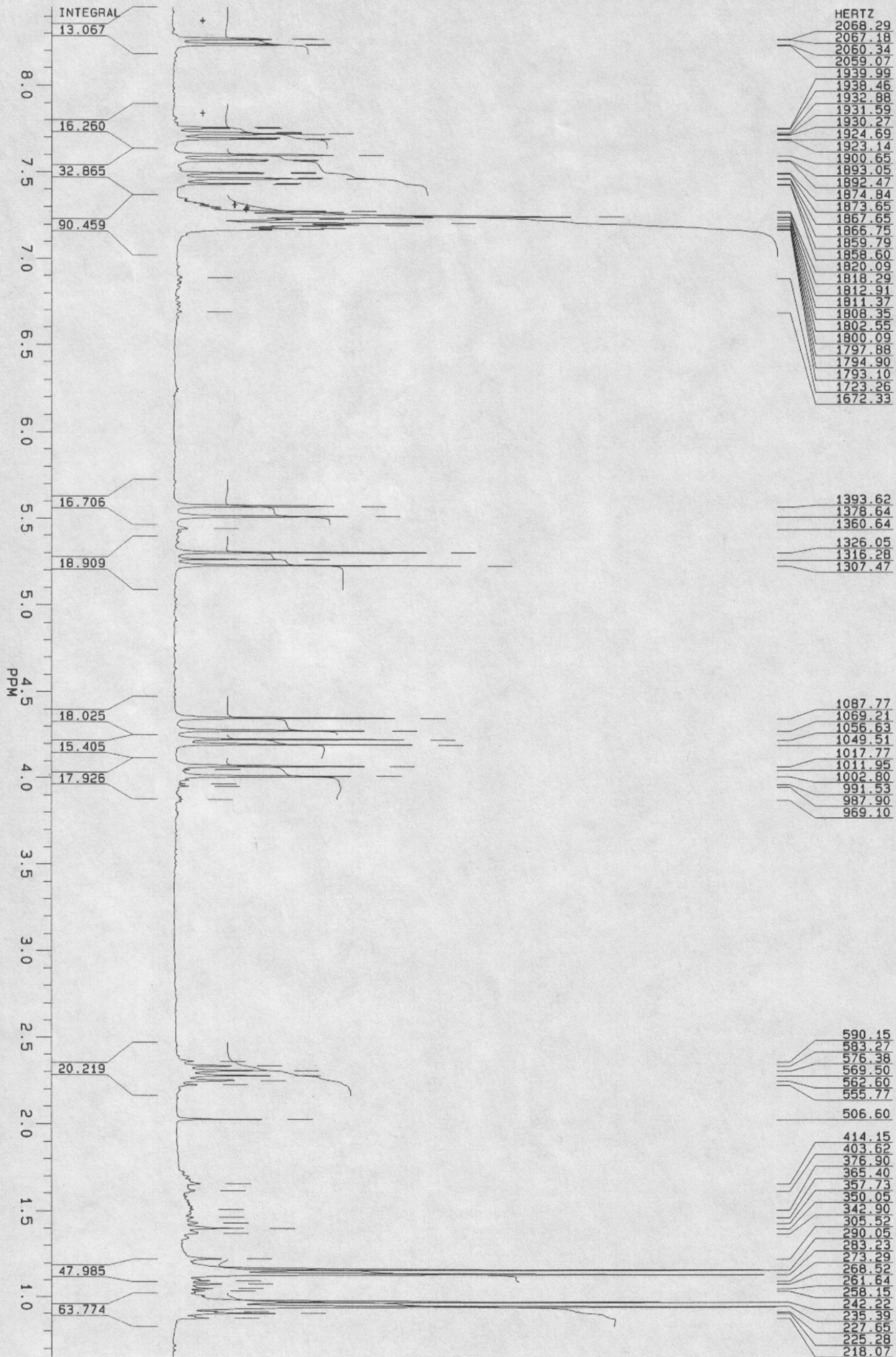
Espectro 18. Producto **51**.



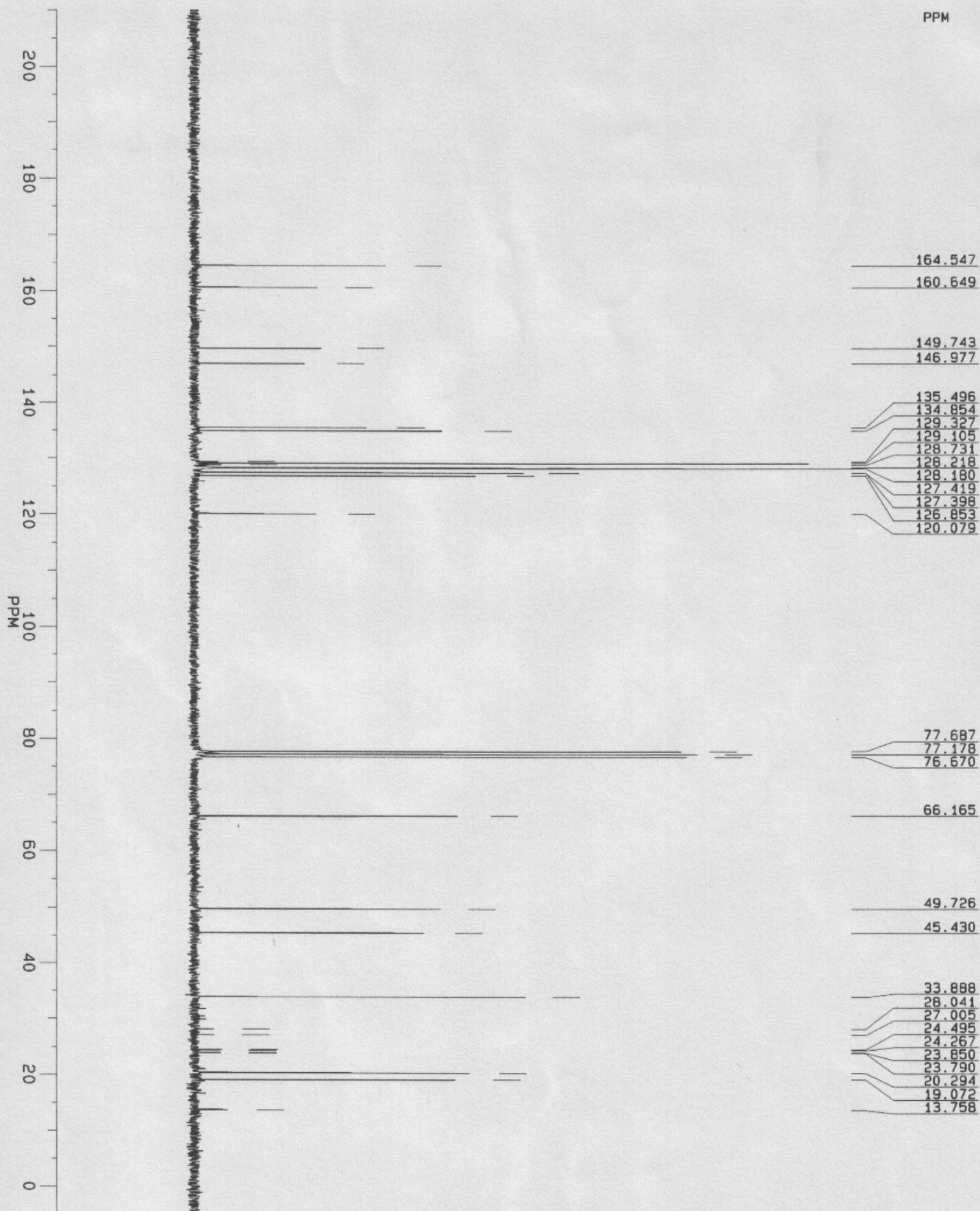


Espectro 19. Producto **53**.

Espectro 20. Producto **53**.

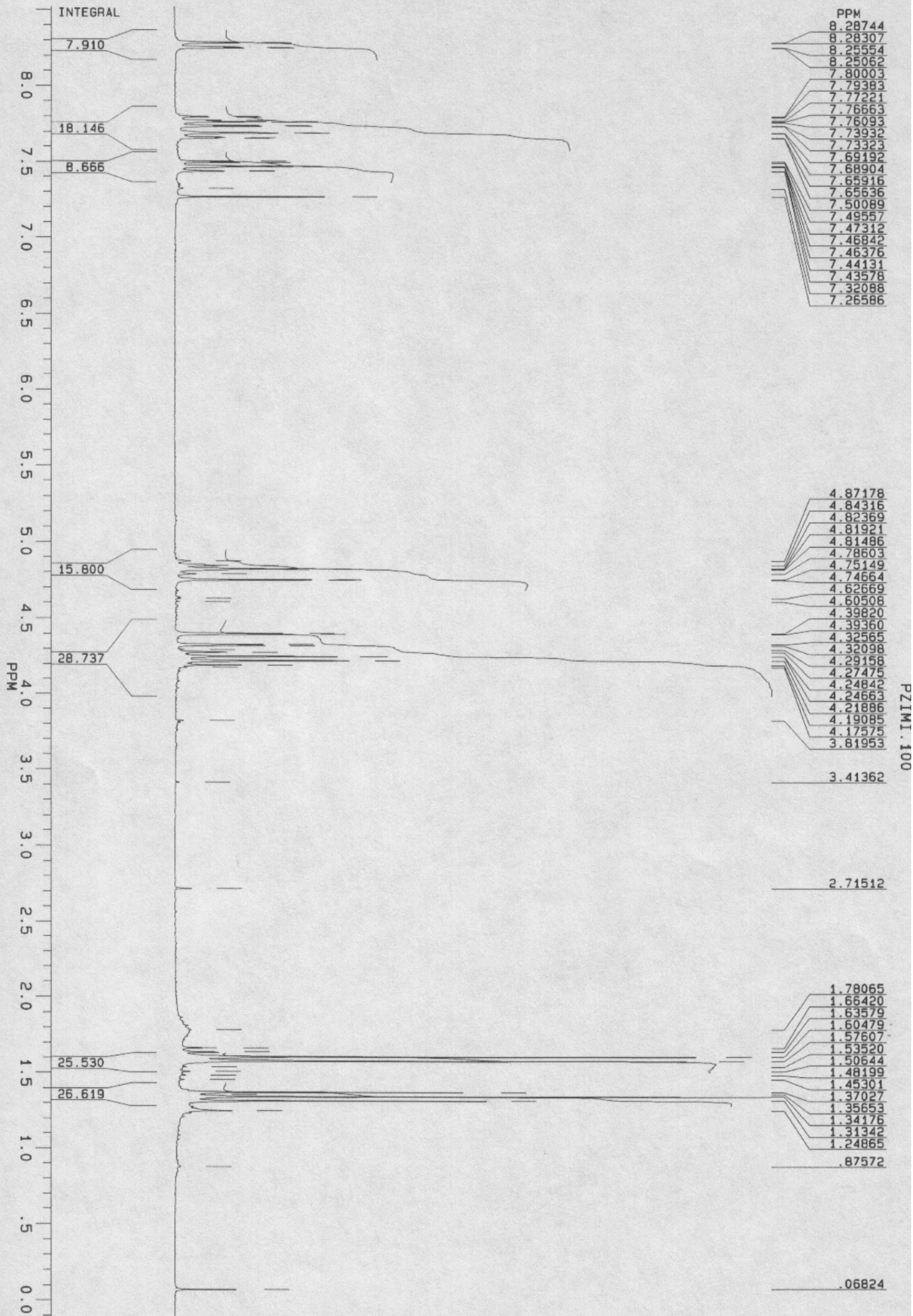


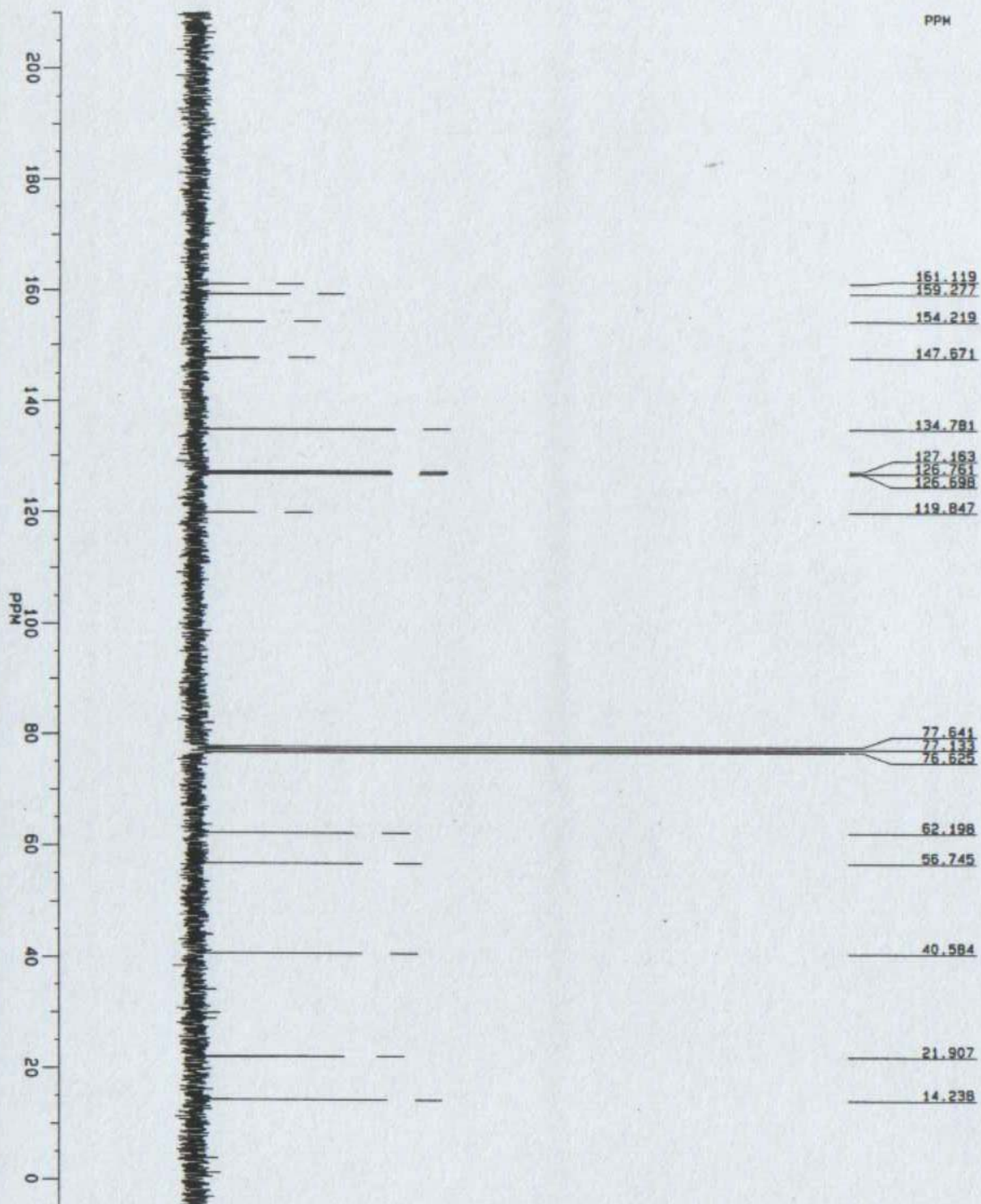
PPM



Espectro 21. Producto **102**.

Espectro 22. Producto **102**.

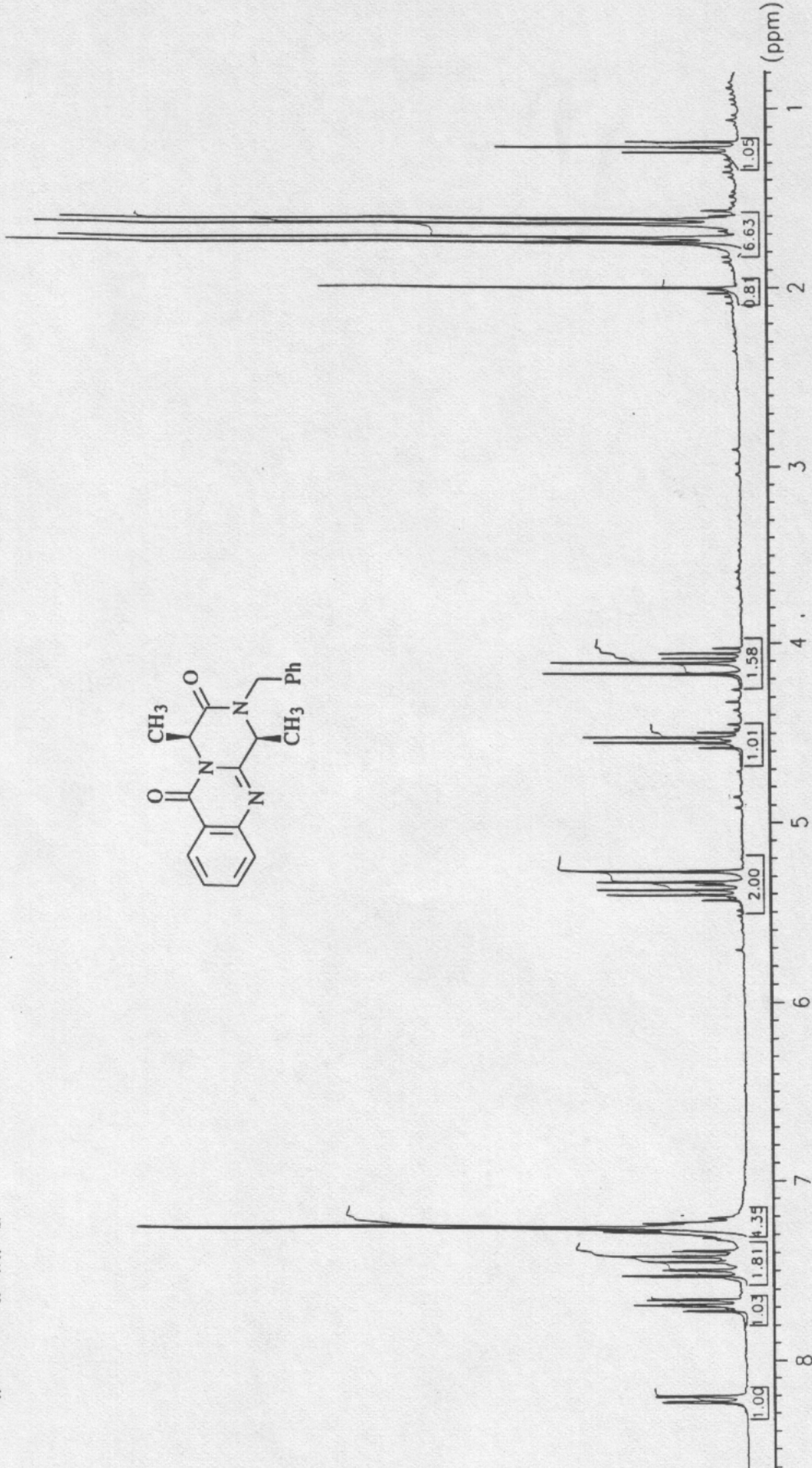
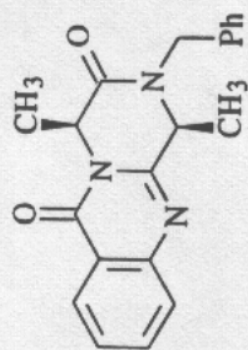
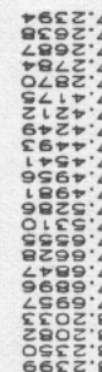
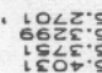
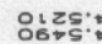
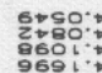
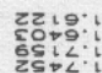
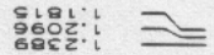




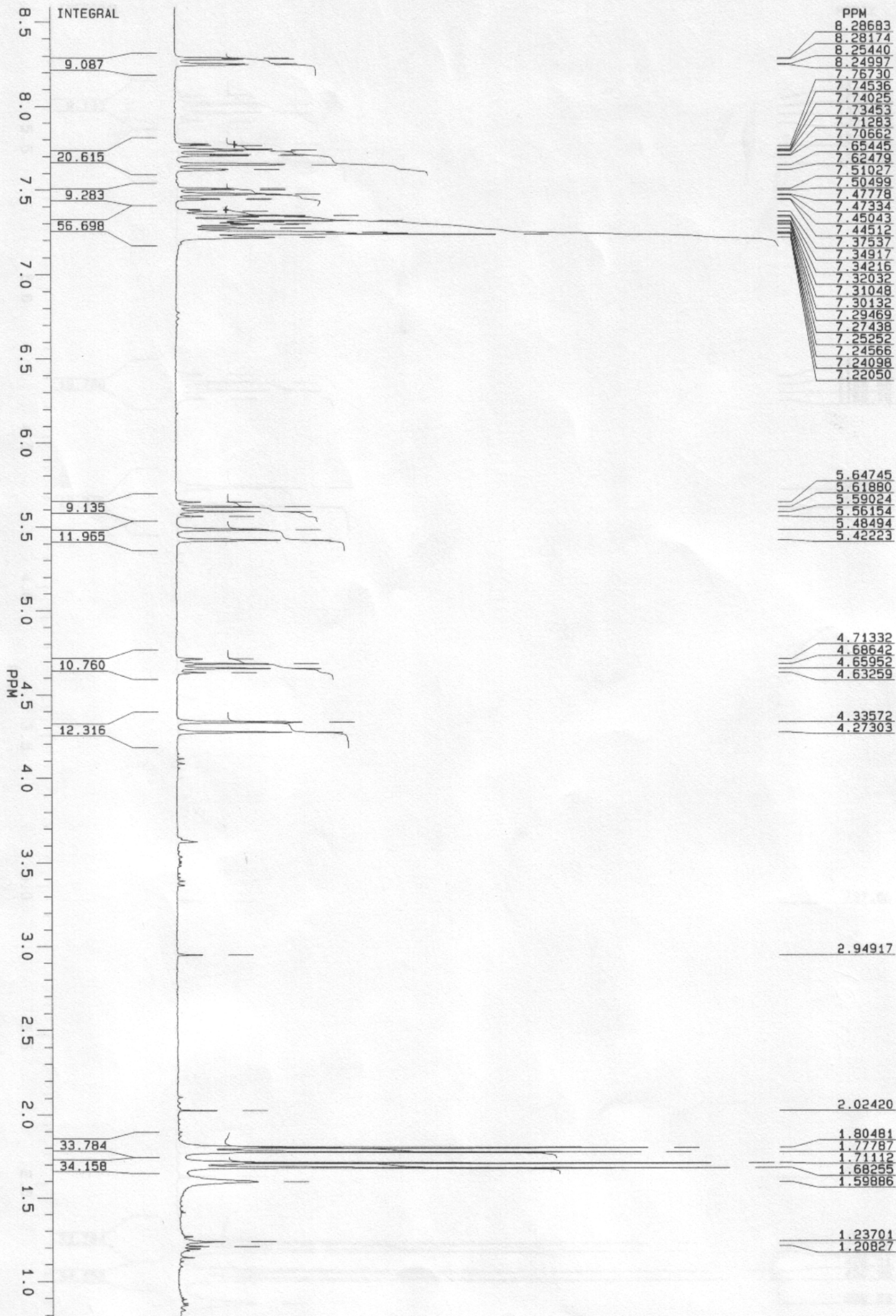
F-4-7

Espectro 23. Producto **60**.

Espectro 24. Producto **84a**.

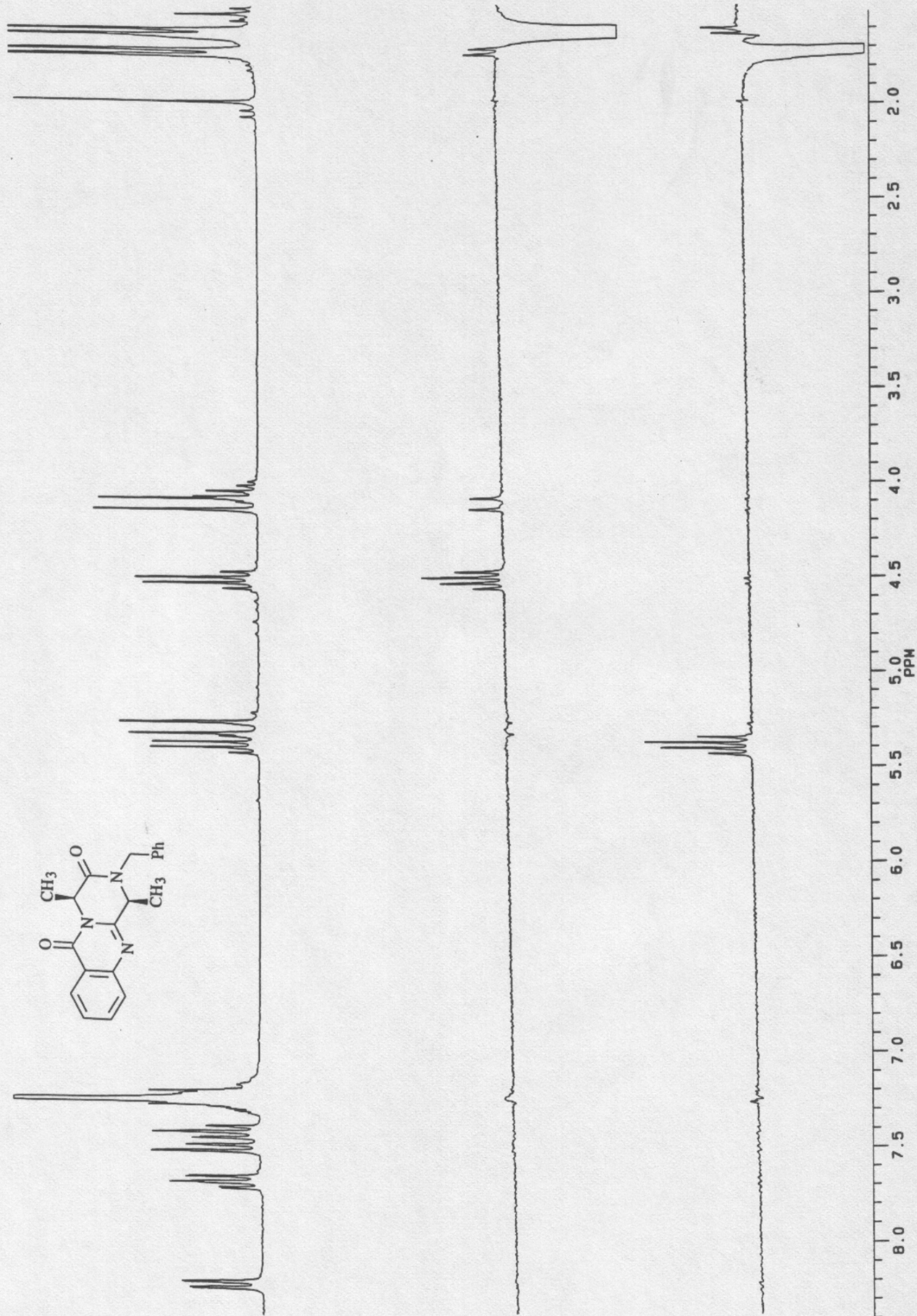
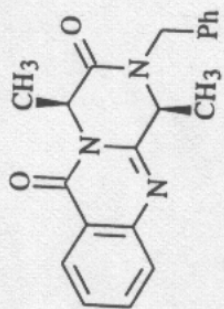


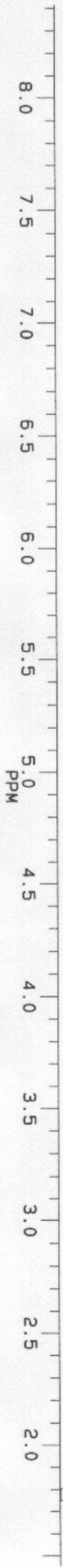
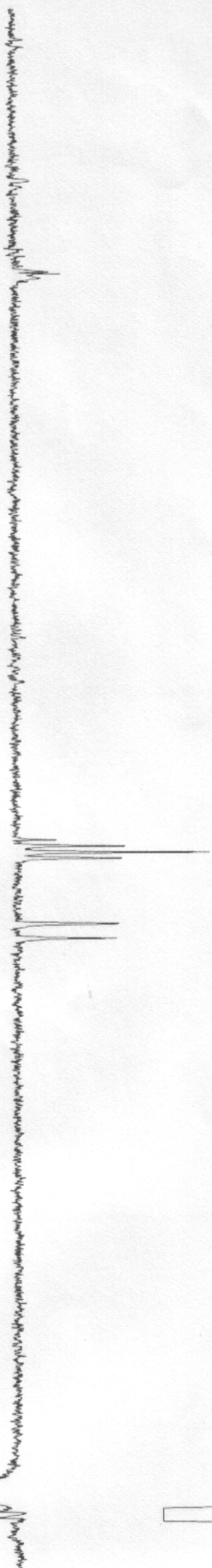
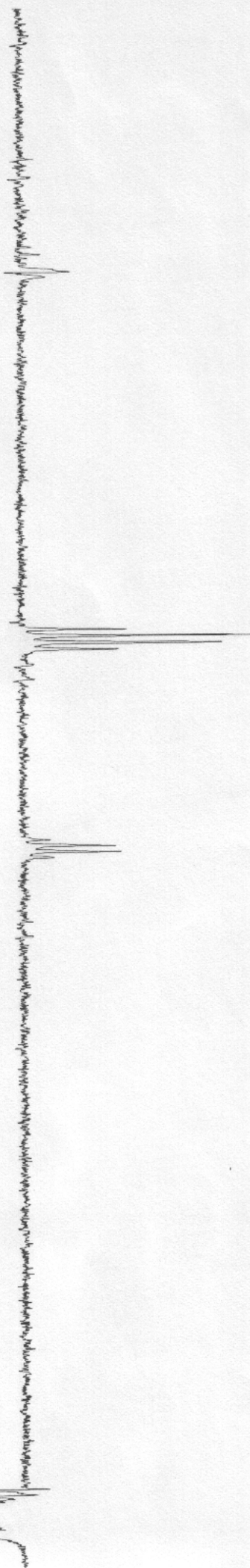
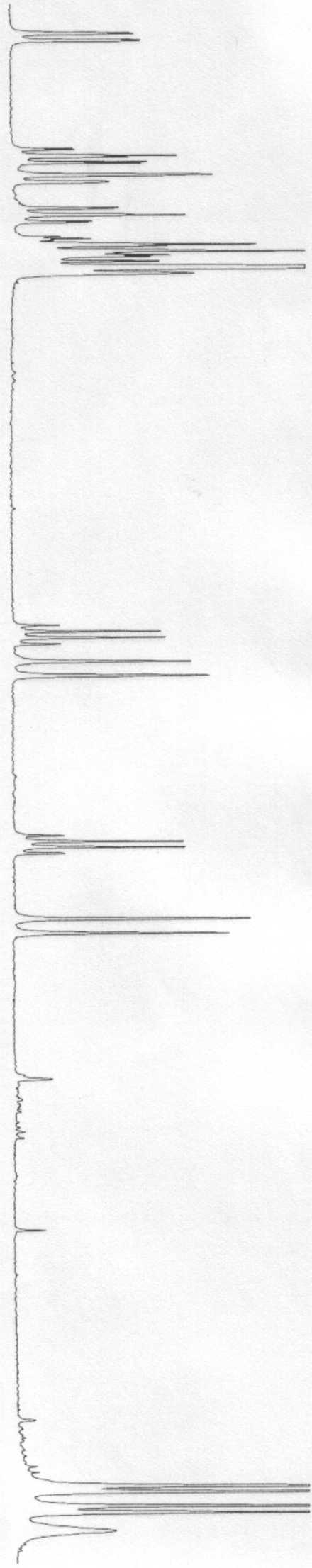
(ppm)



Espectro 25. NOE del producto **60**.

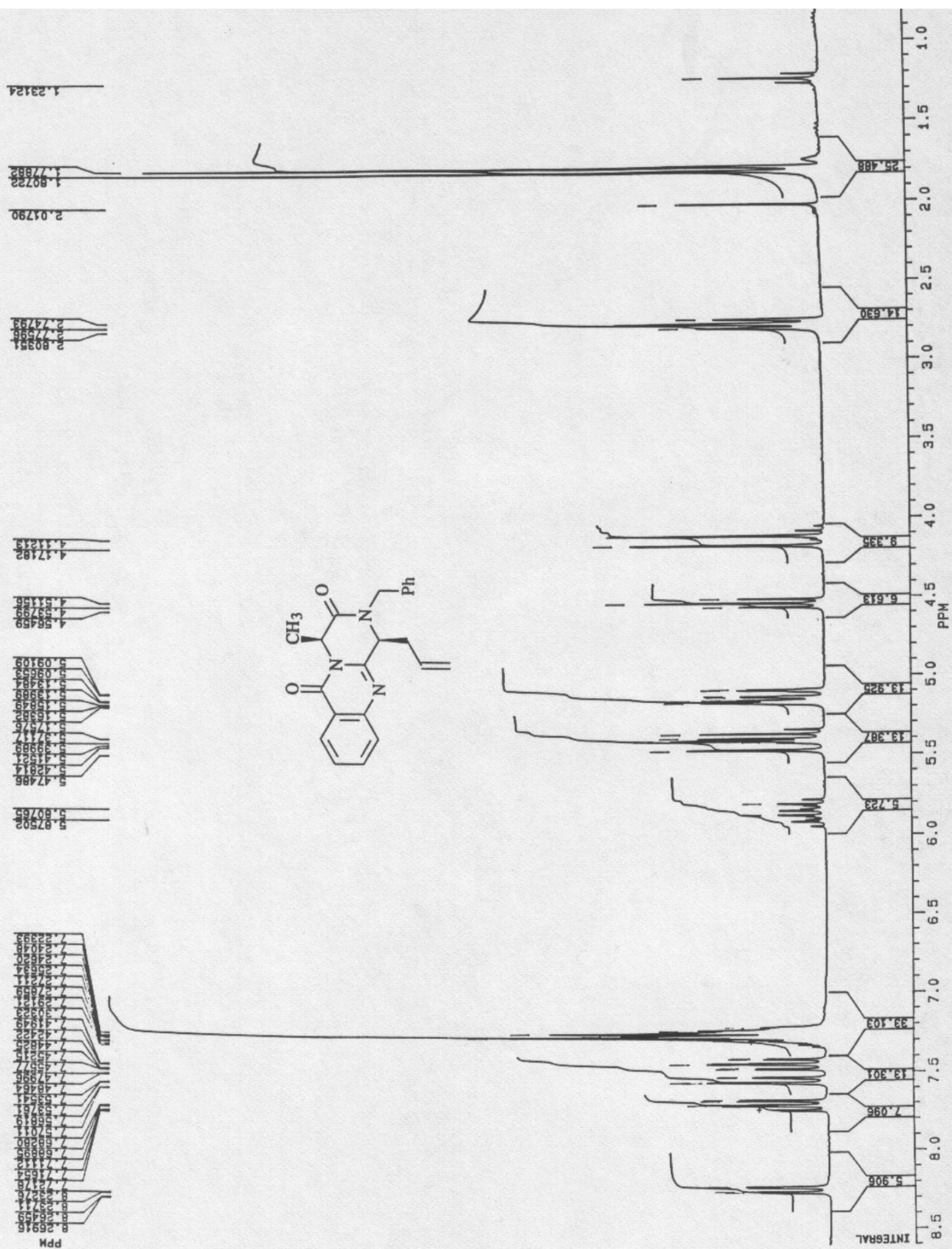
Espectro 26. NOE del producto **84a**.

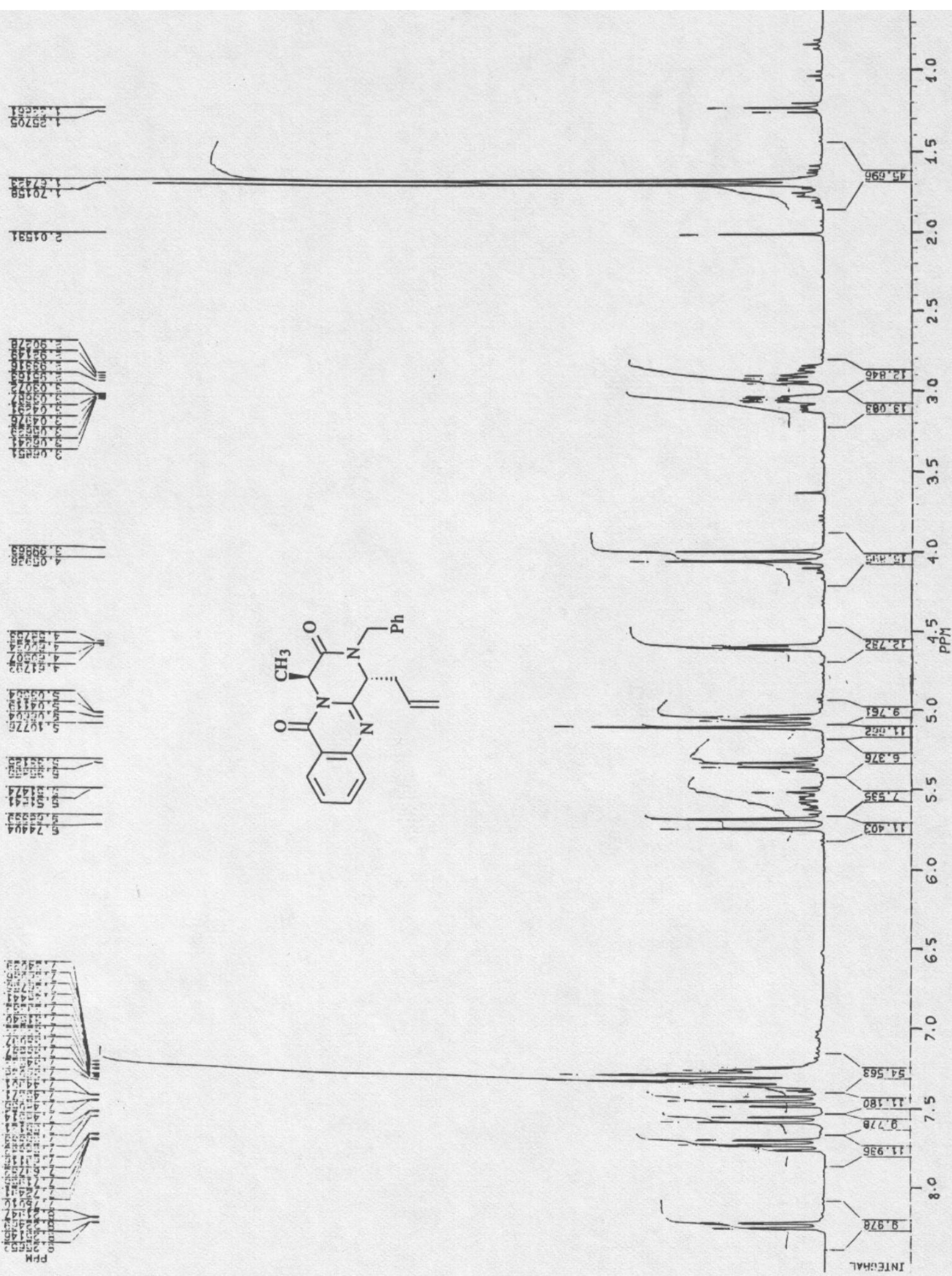
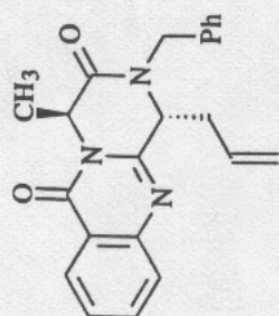




Espectro 27. Producto **62**.

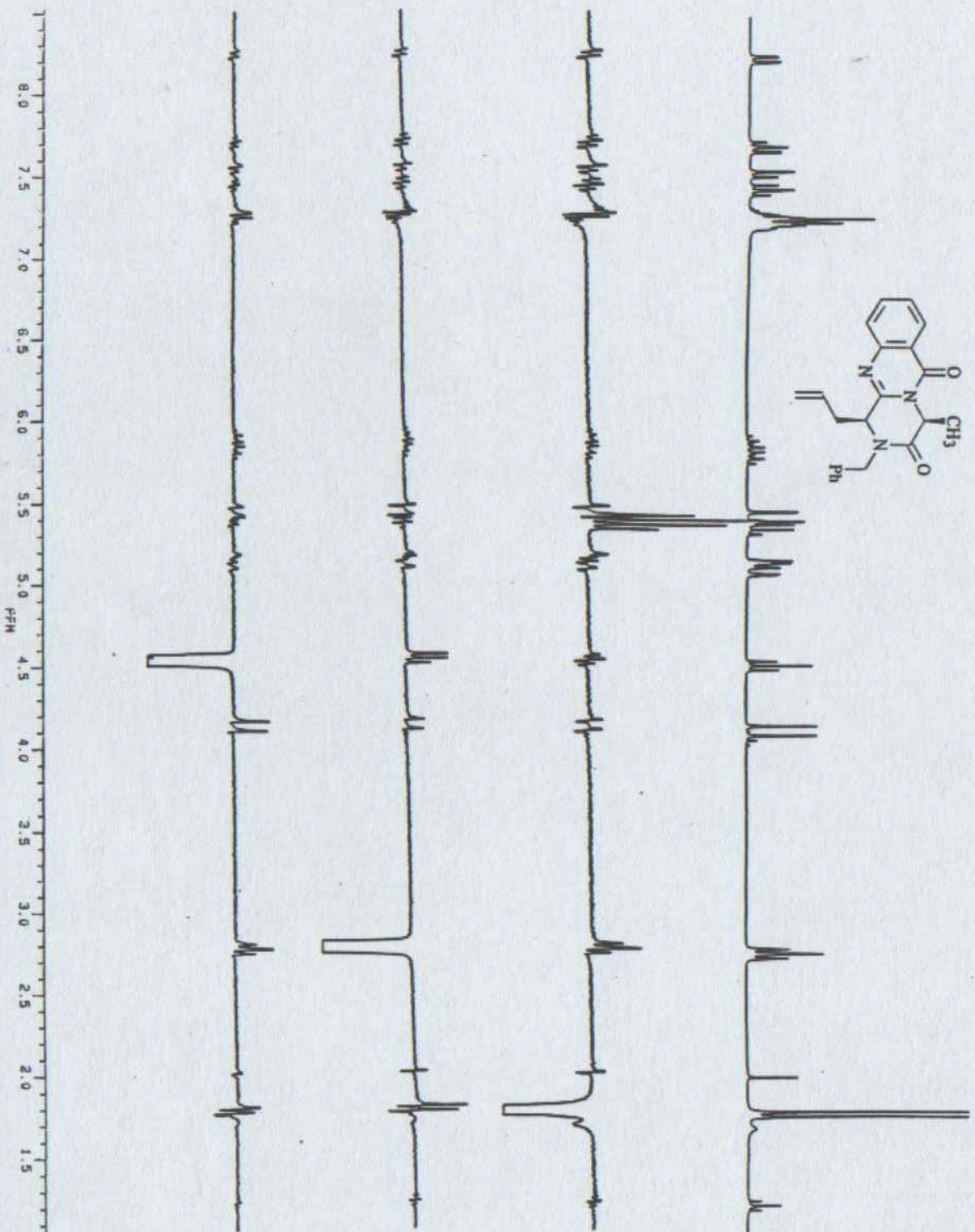
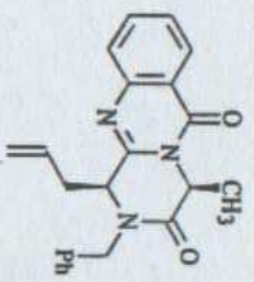
Espectro 28. Producto **63**.

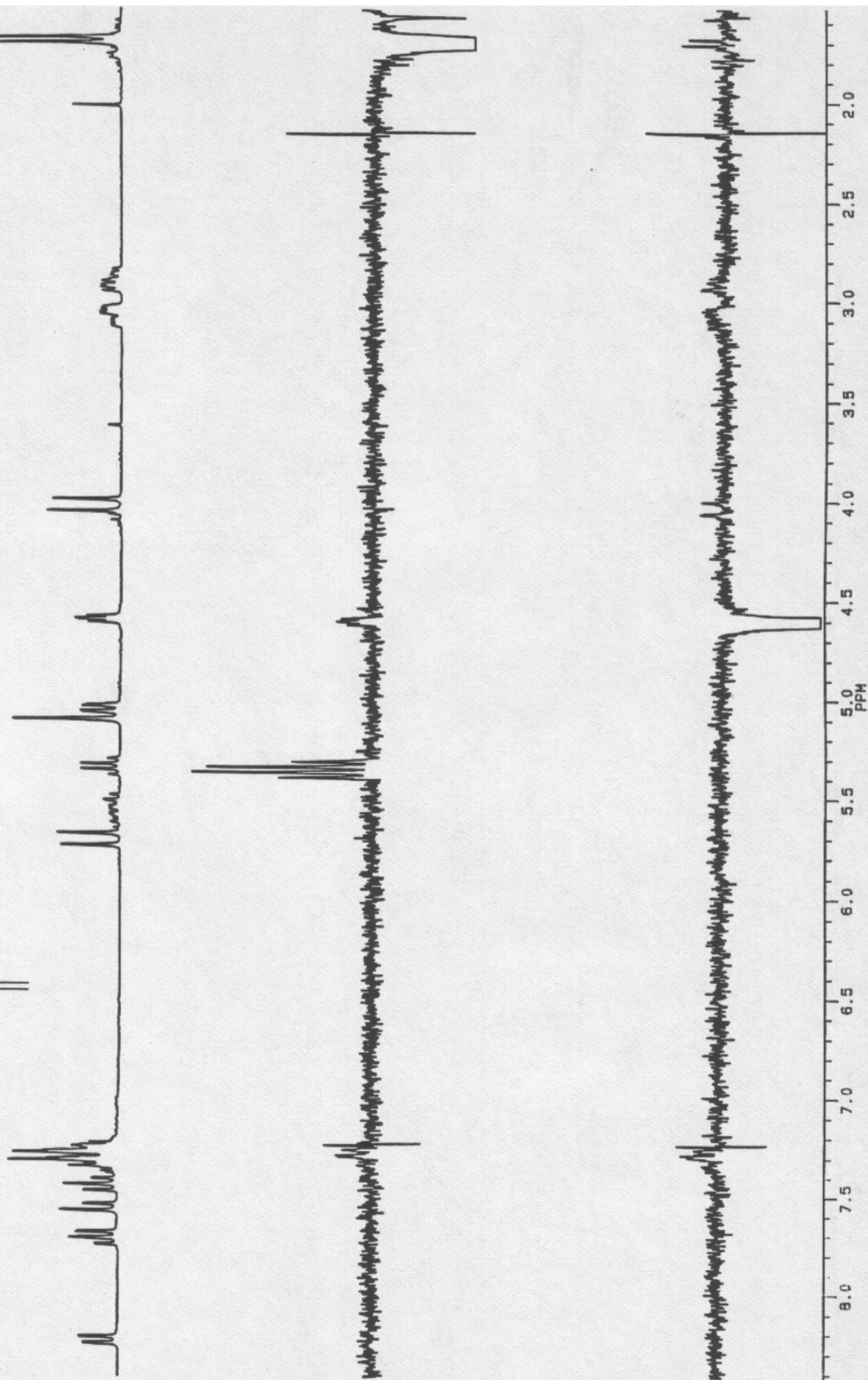
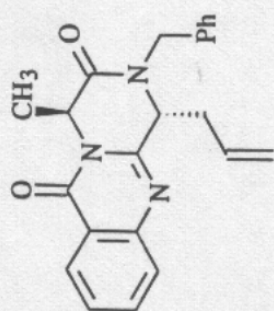




Espectro 29. NOE del producto **62**.

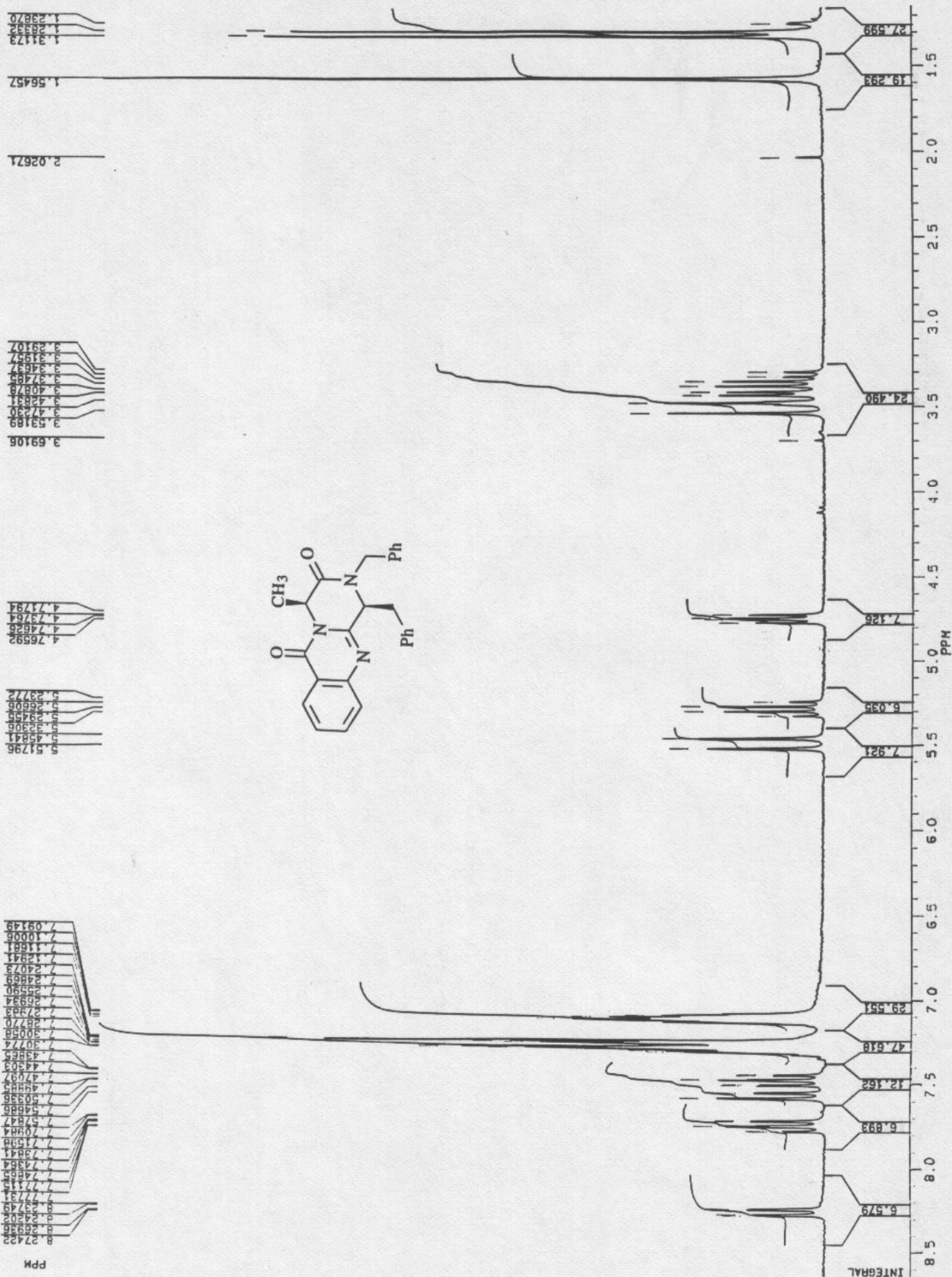
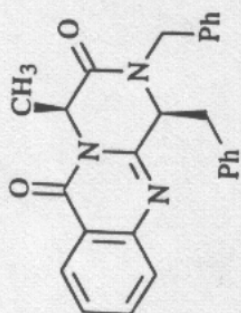
Espectro 30. NOE del producto **63**.

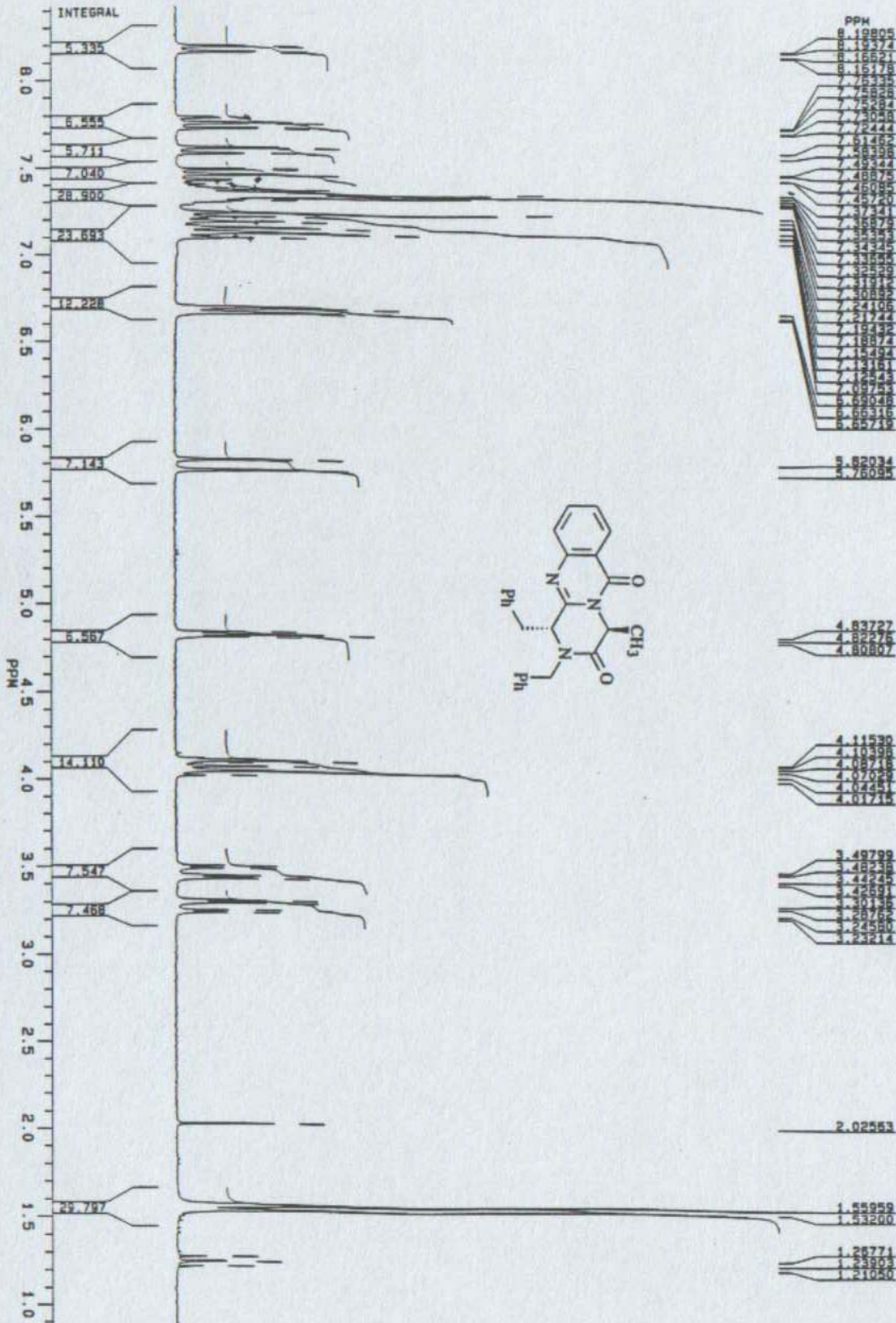




Espectro 31. Producto **65a**.

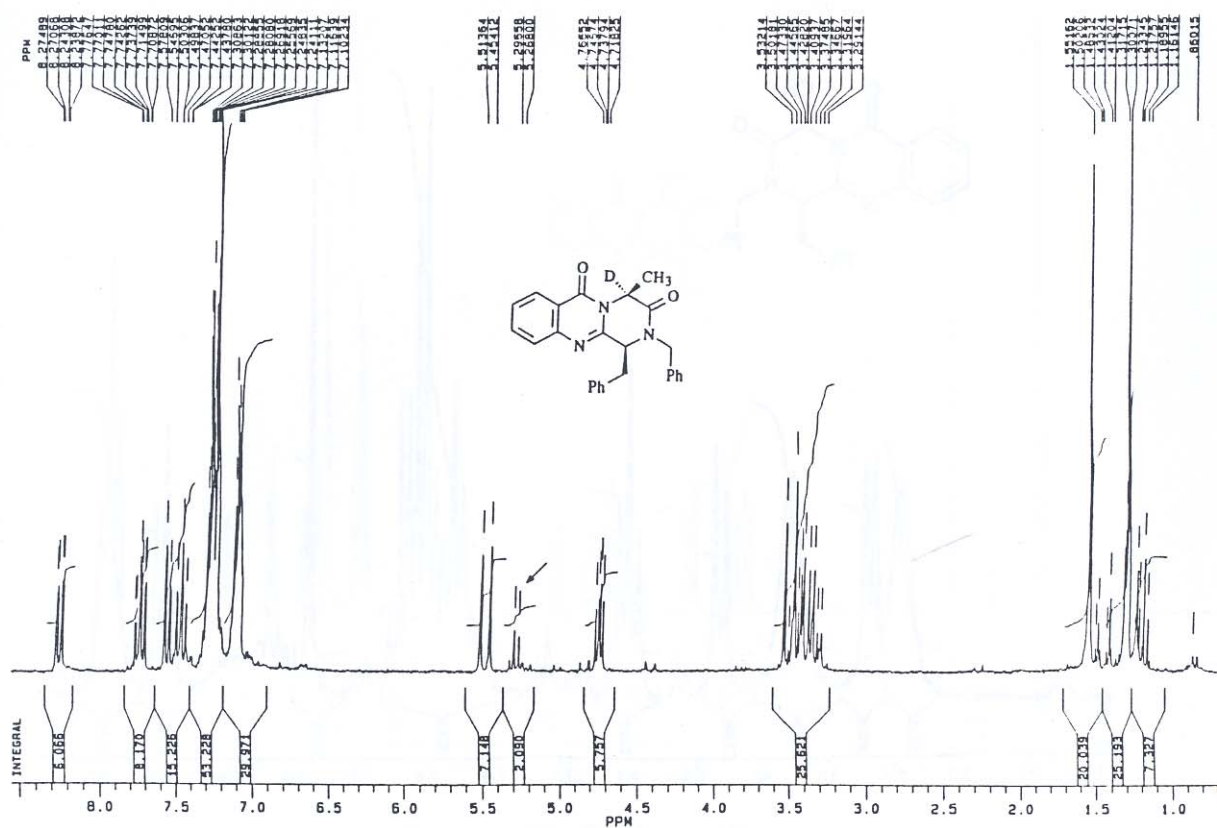
Espectro 32. Producto **66a**.



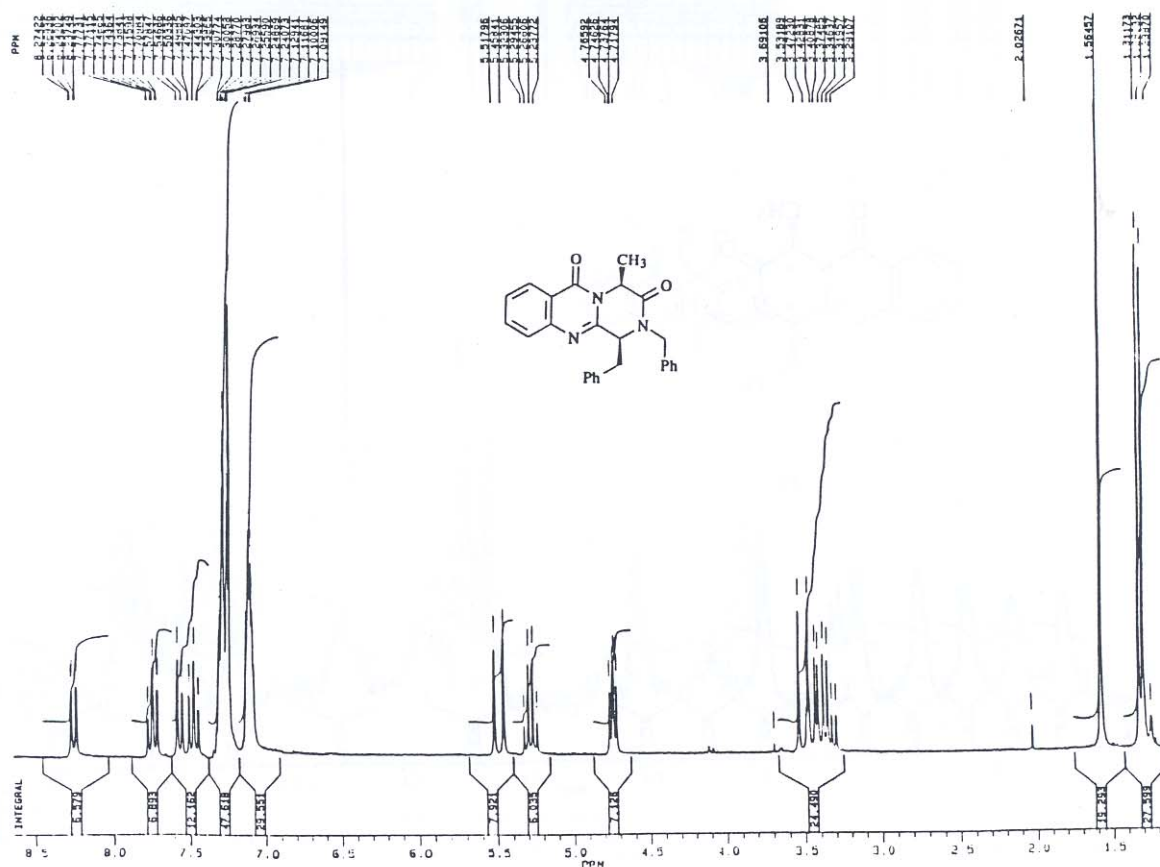


Espectro 33. Producto **65a** deuterado.

Espectro 34. Producto **65a**.



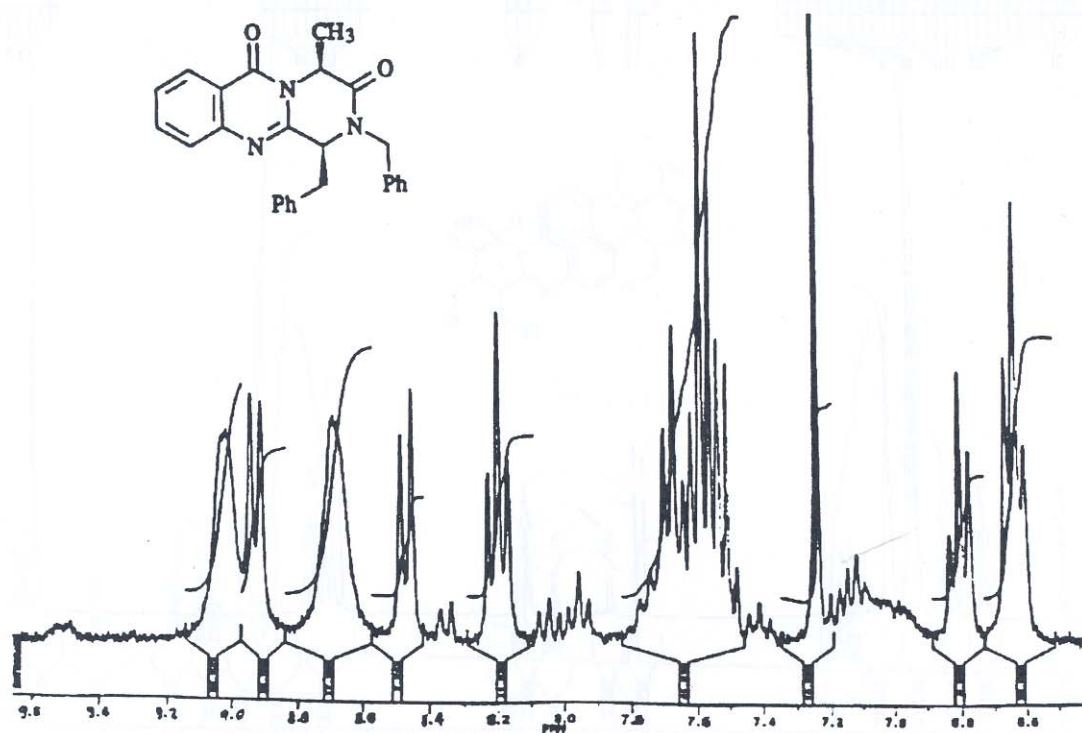
Espectro 33. Producto 65a deuterado.



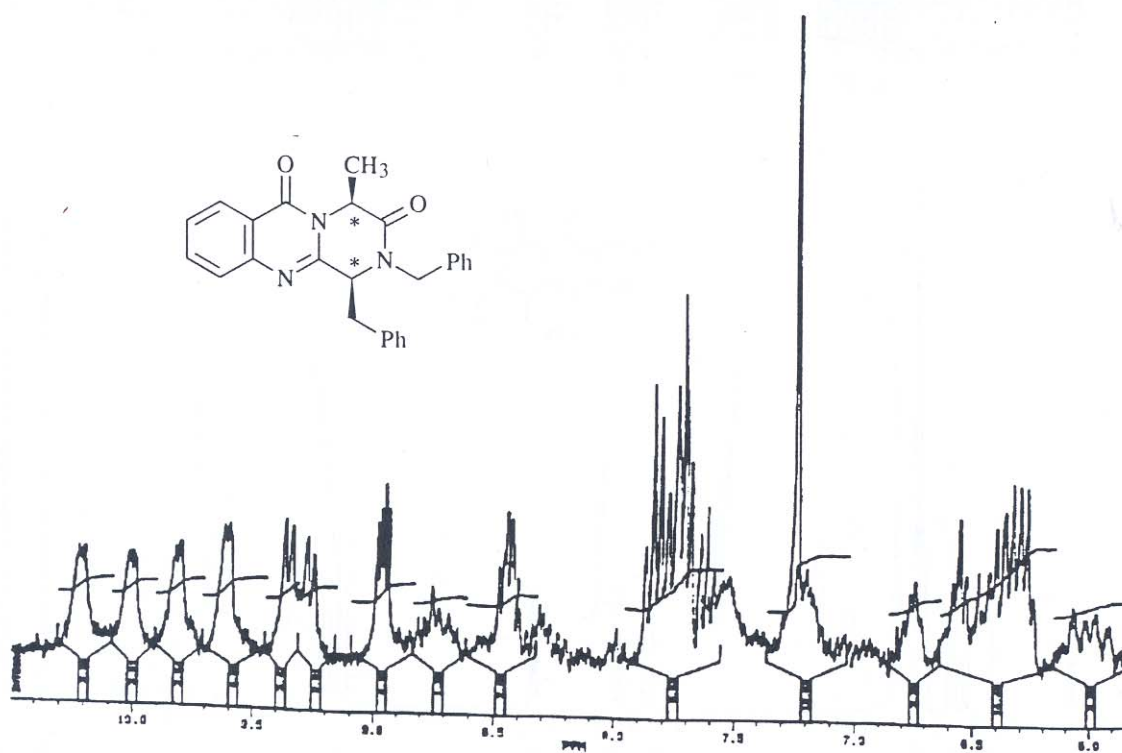
Espectro 31. Producto 65a.

Espectro 34. Producto **65a**.

Espectro 35. Producto **65a** racémico.



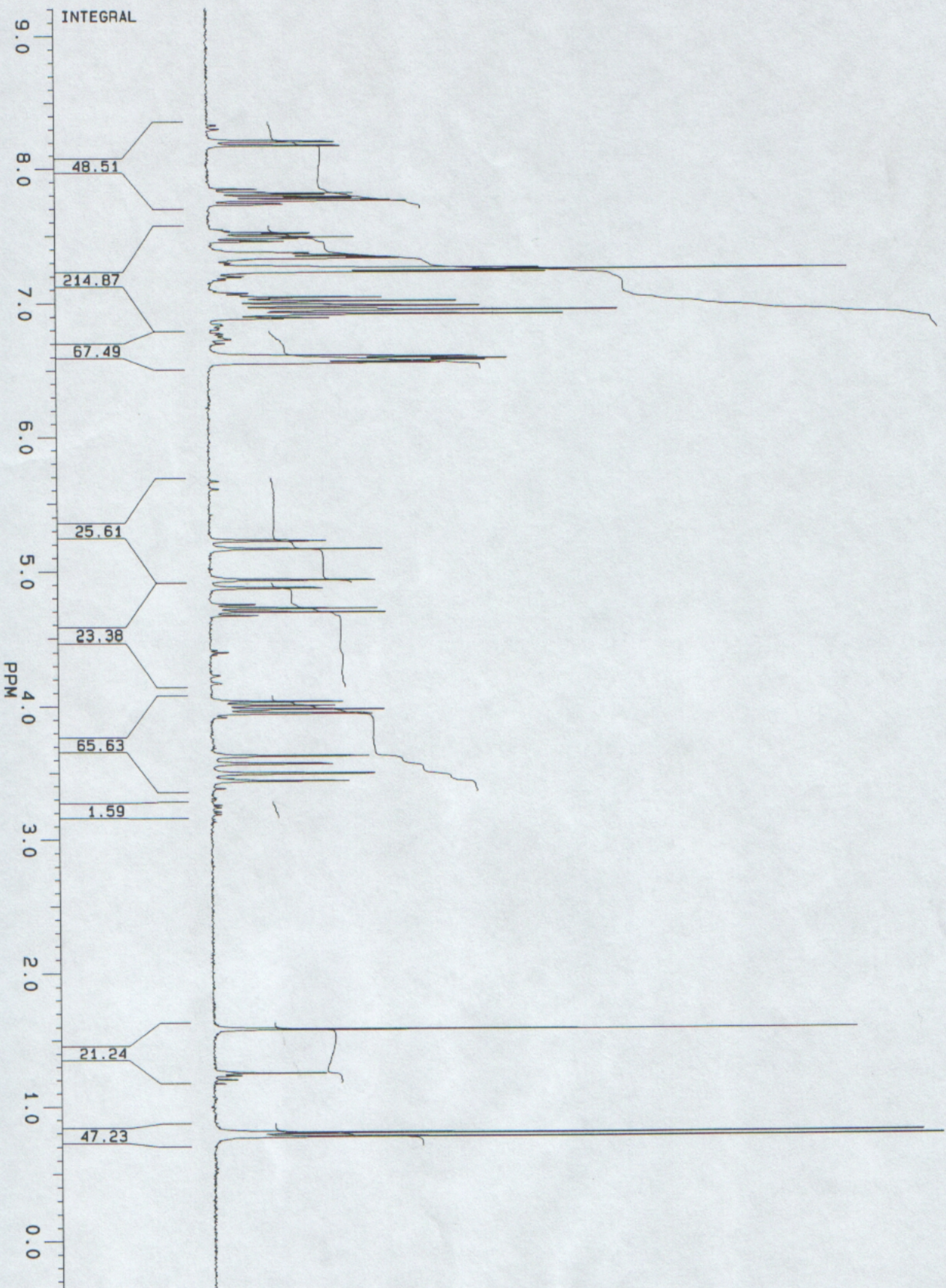
Espectro 34. Producto **65a** puro enantioméricamente.



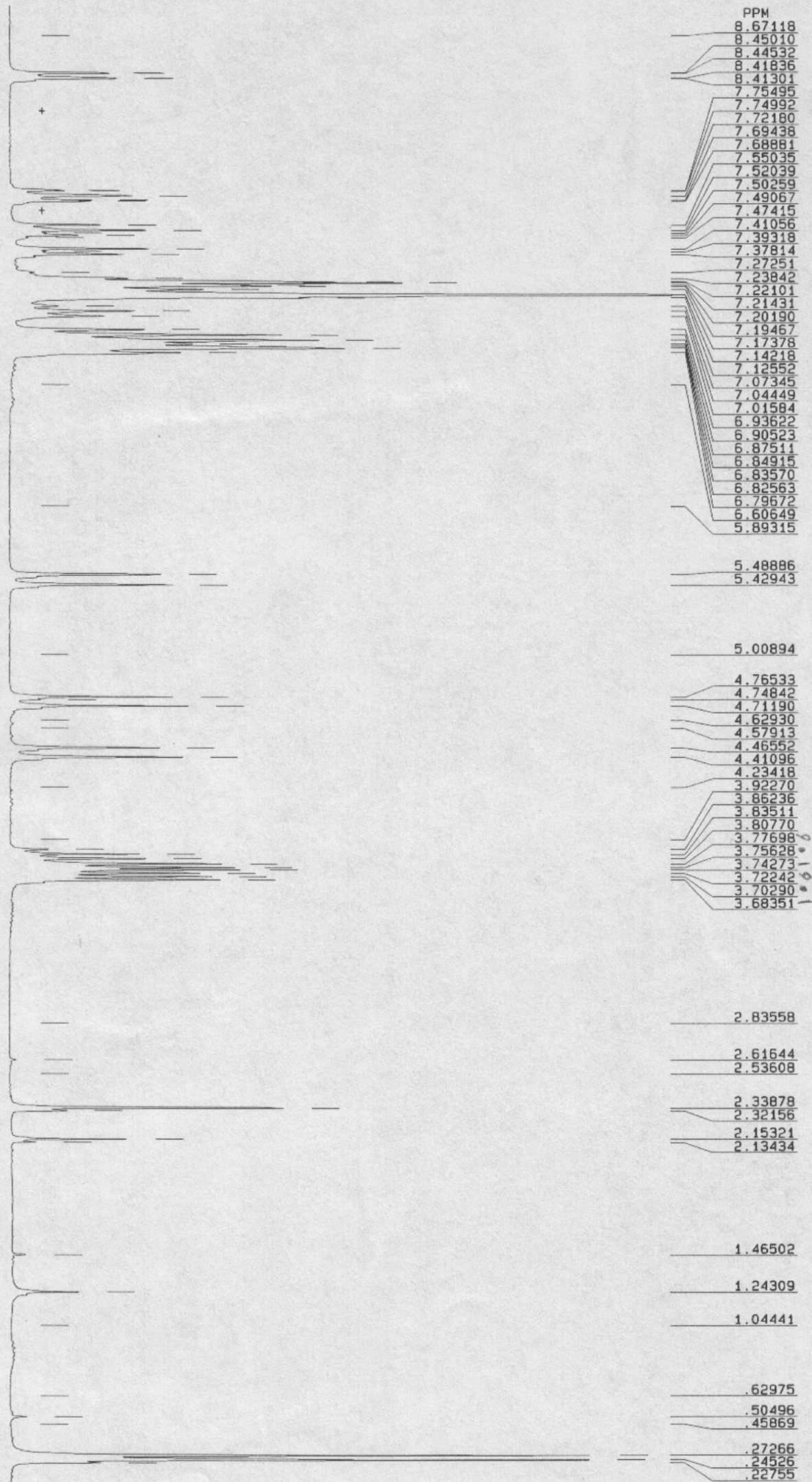
Espectro 35. Producto **65a** racémico.

Espectro 36. Producto **67a**.

Espectro 37. Producto **86c**.

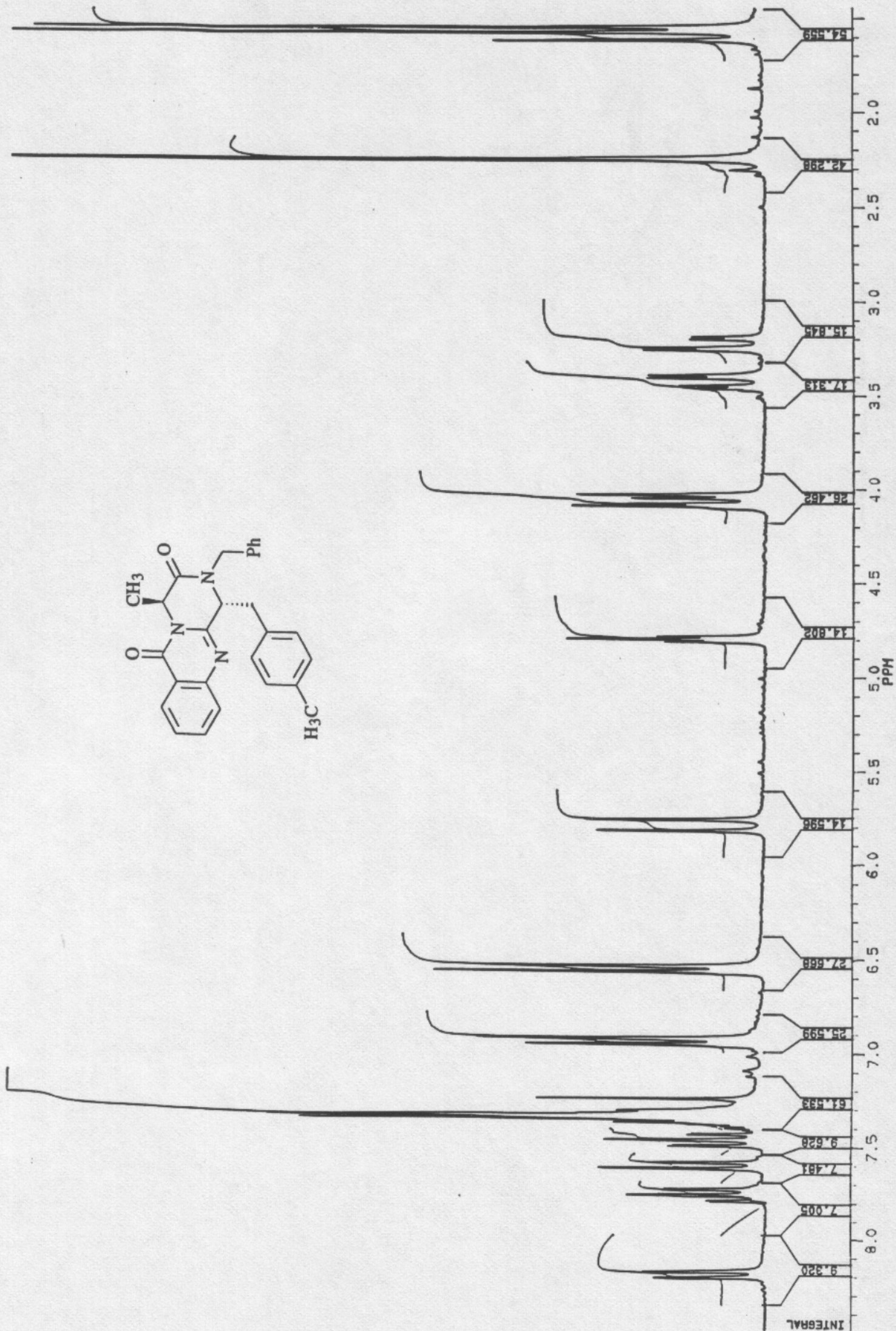
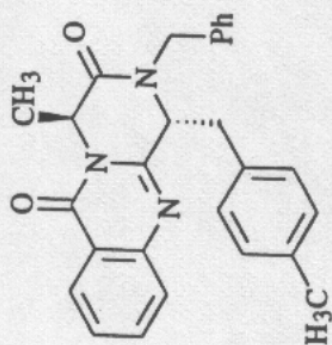


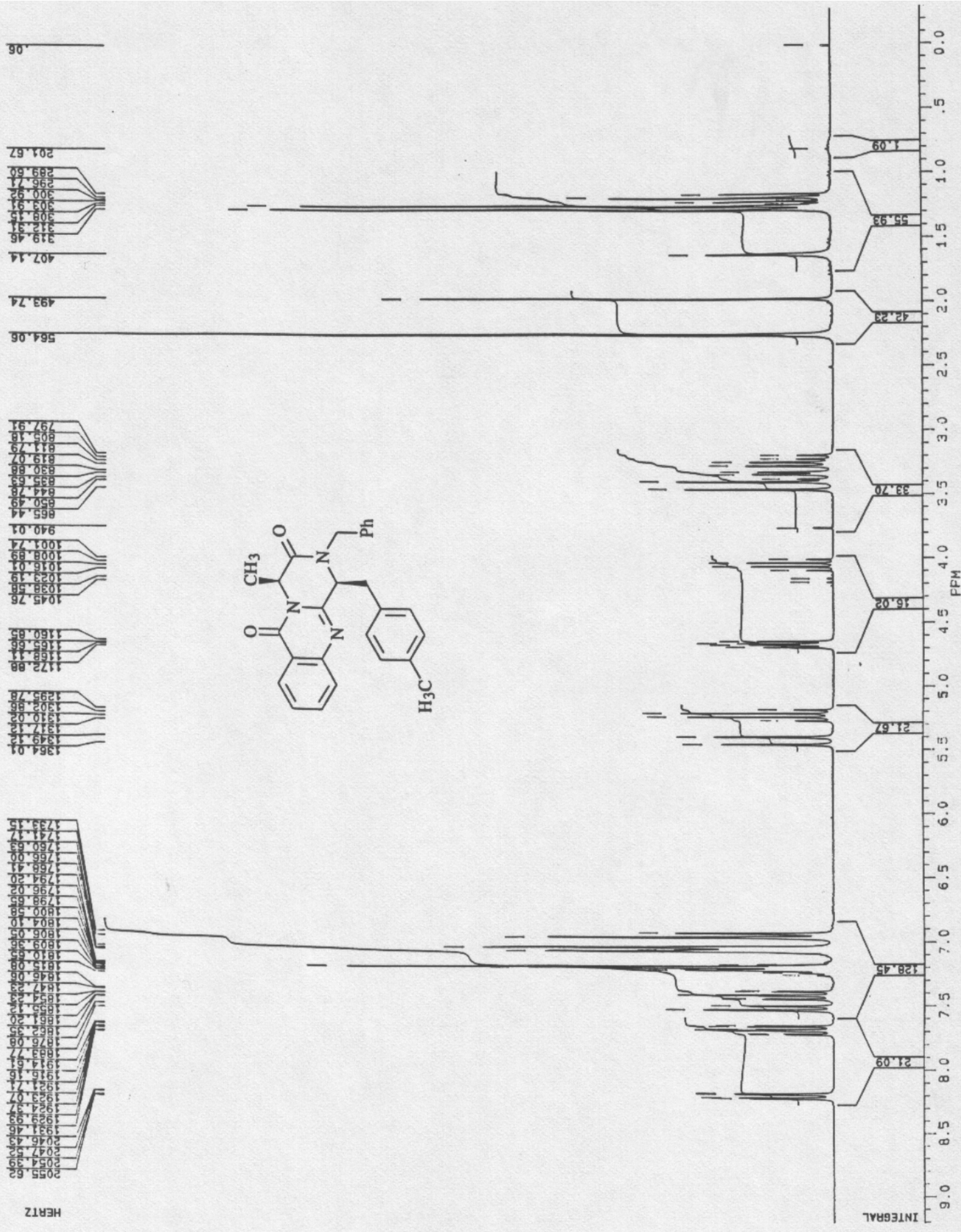
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
.5
PPM



Espectro 38. Producto **65d**.

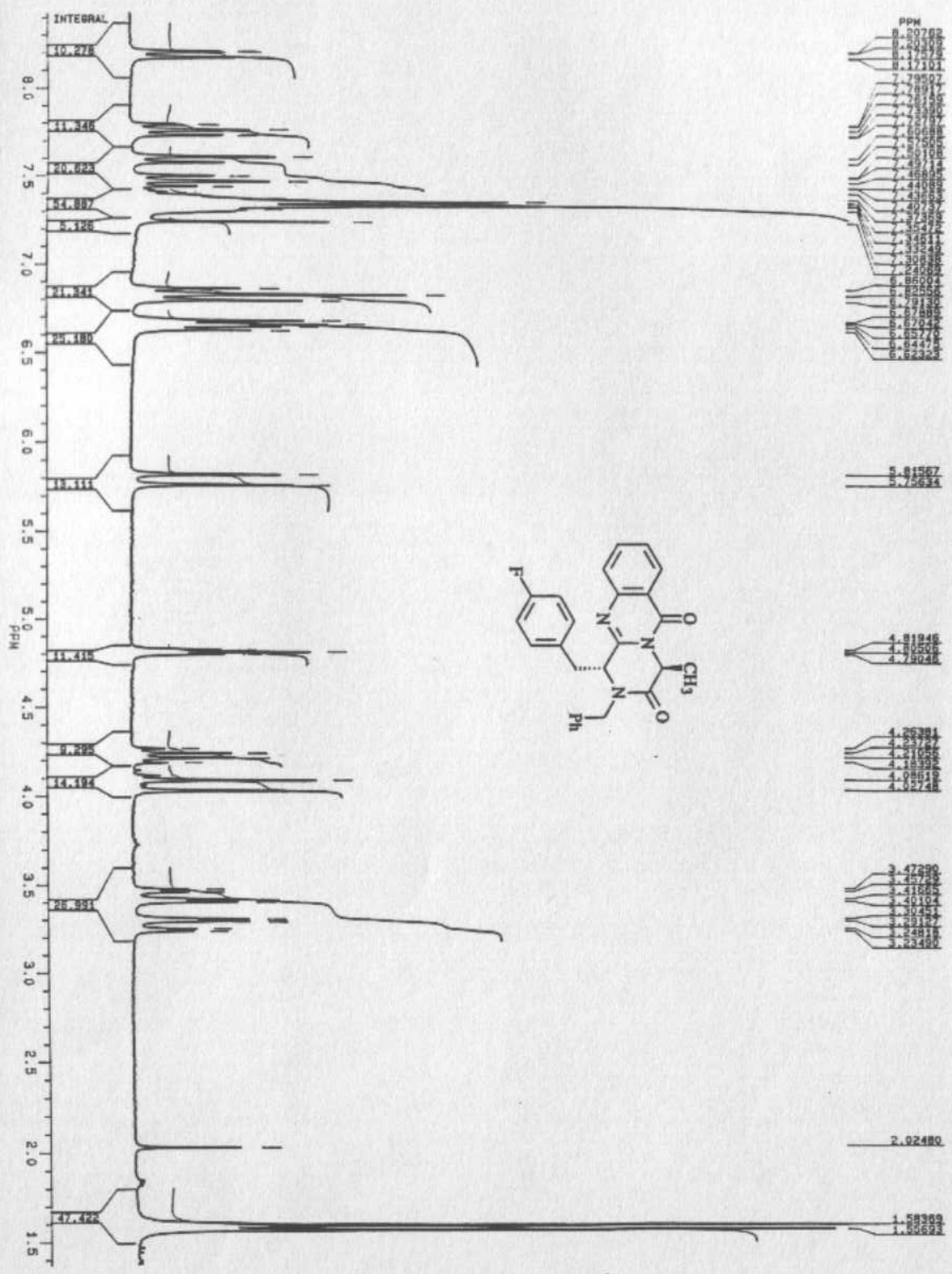
Espectro 39. Producto **66d**.

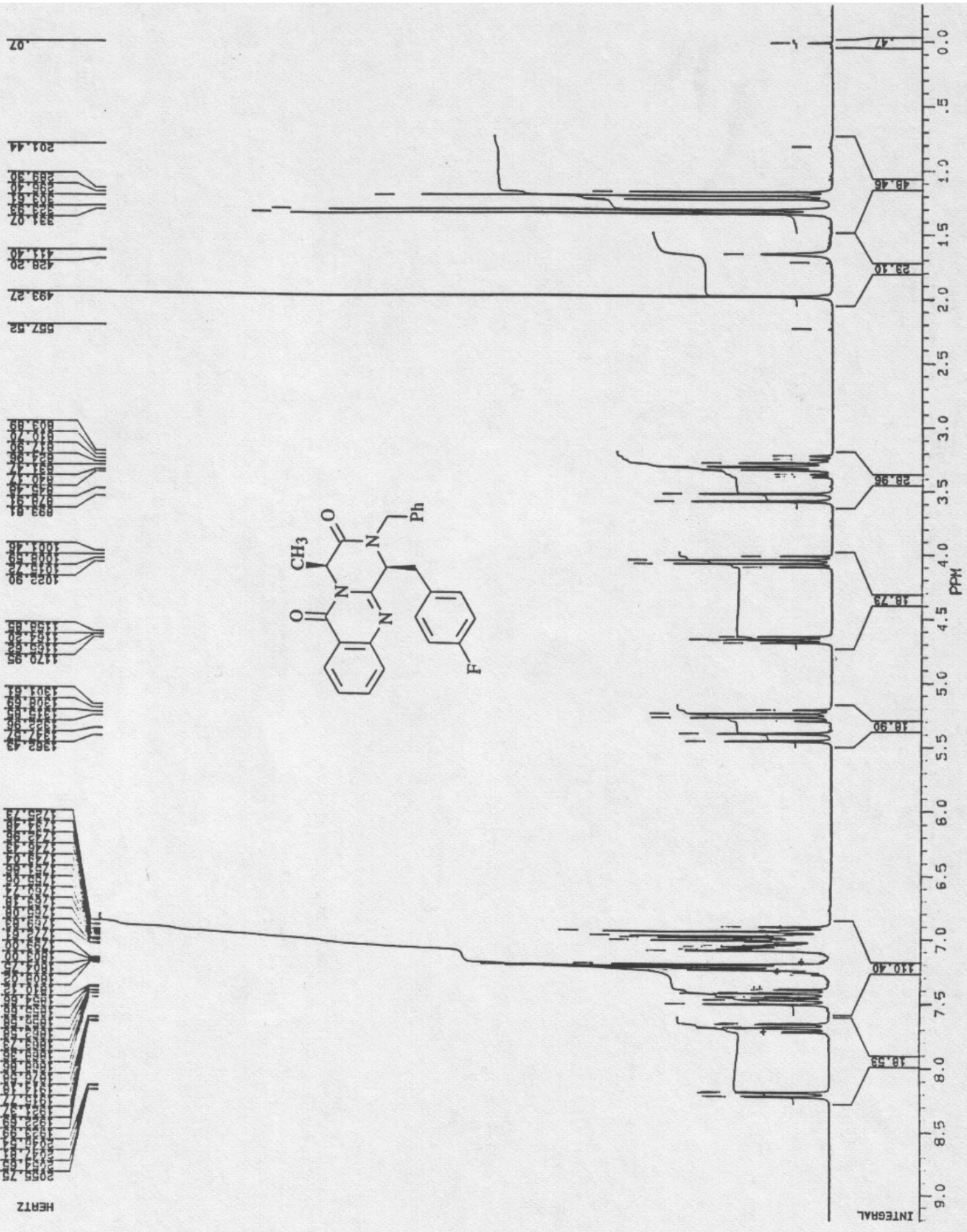




Espectro 40. Producto **66c**.

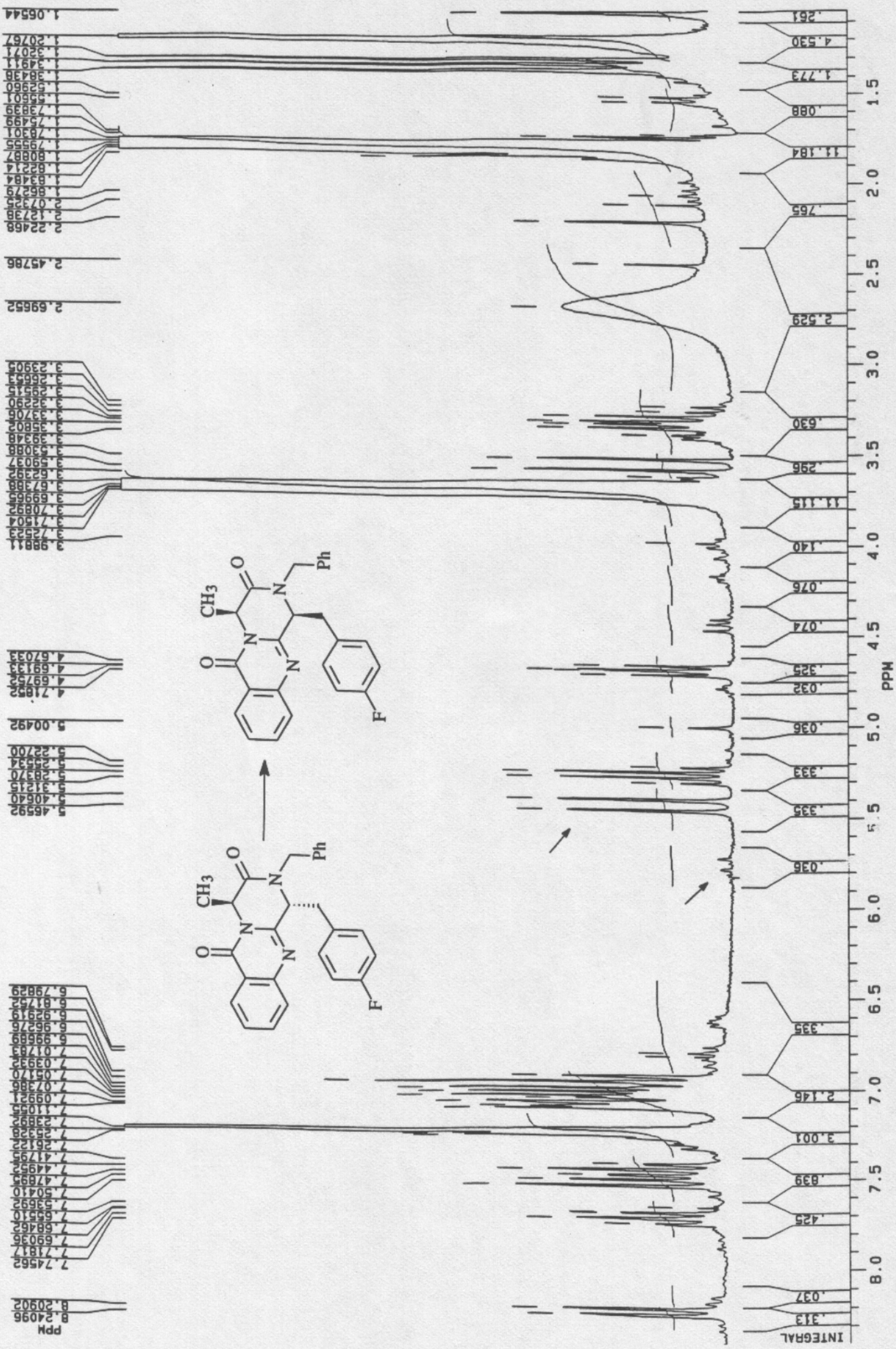
Espectro 41. Producto **65c**.

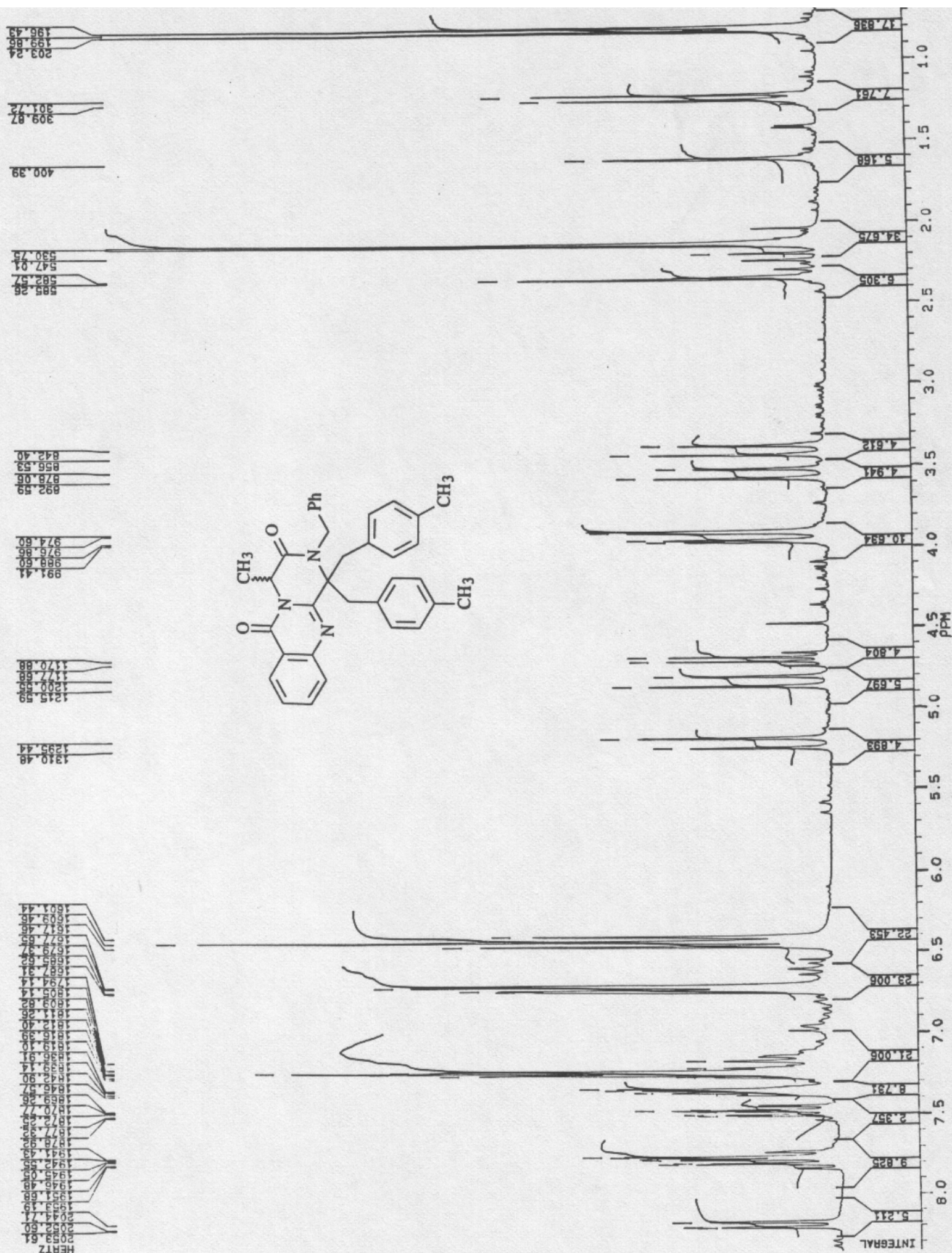




Espectro 42. Transformación de **66c** en **65c**..

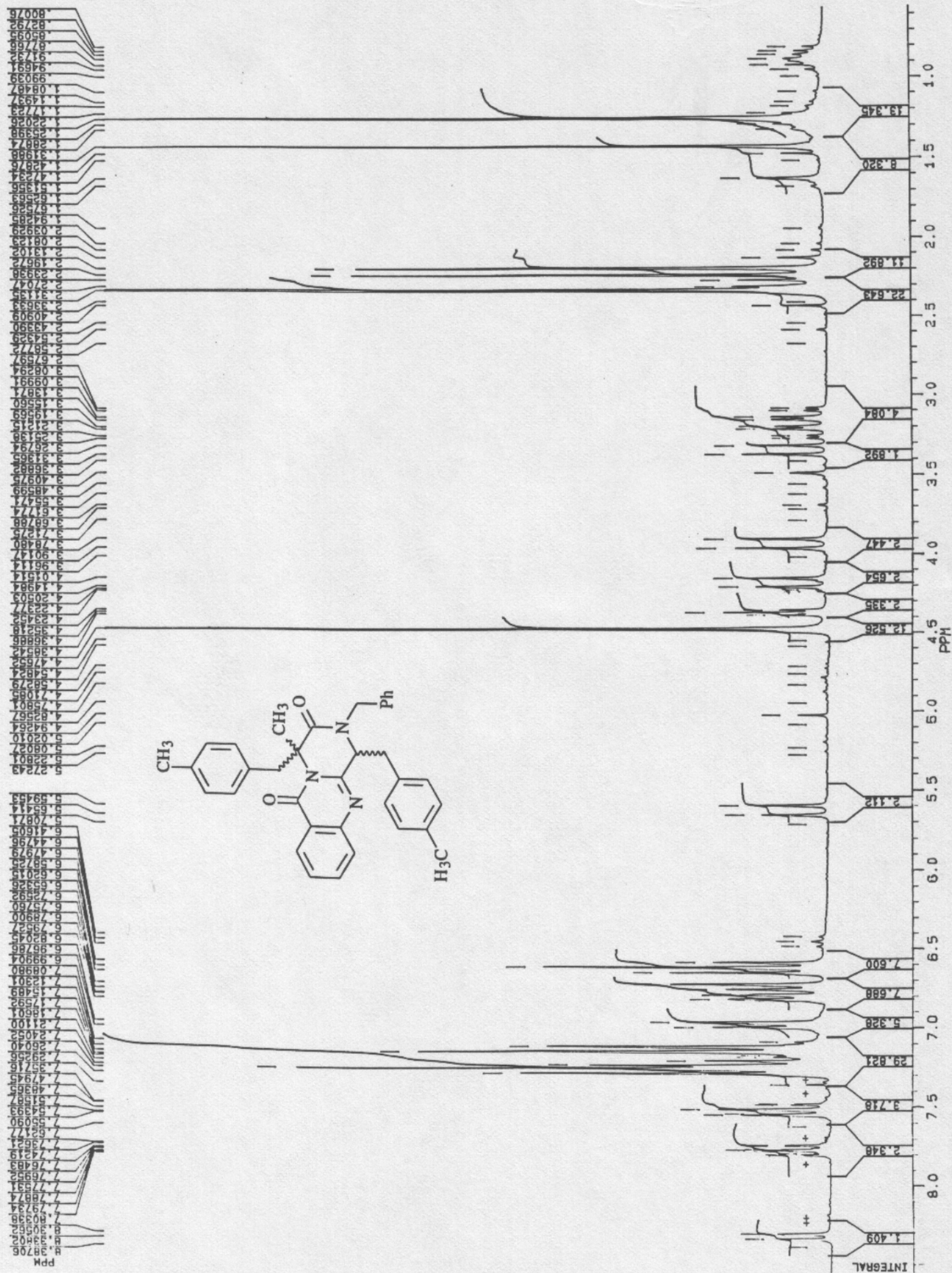
Espectro 43. Producto **67d**.

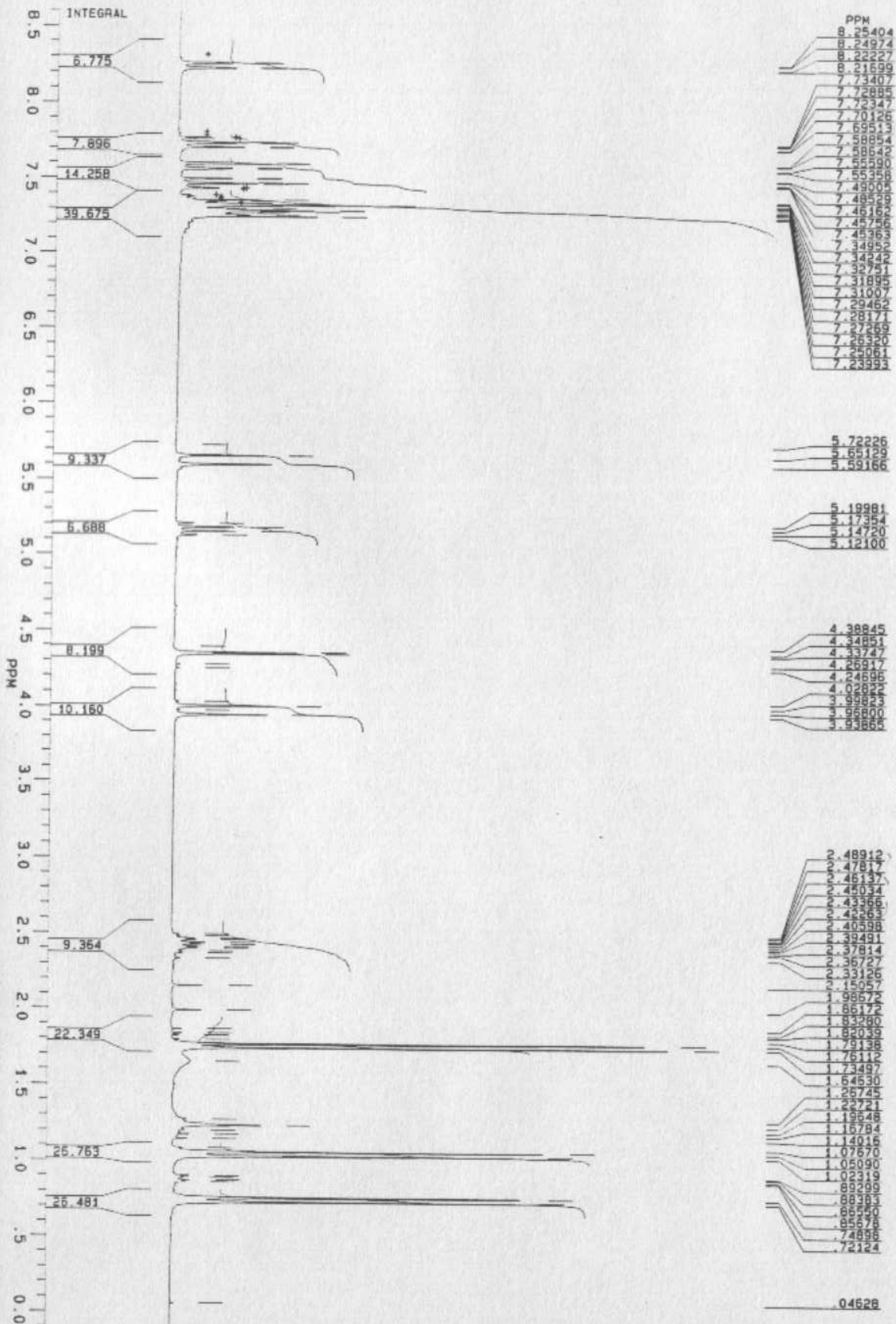




Espectro 44. Producto **68d**.

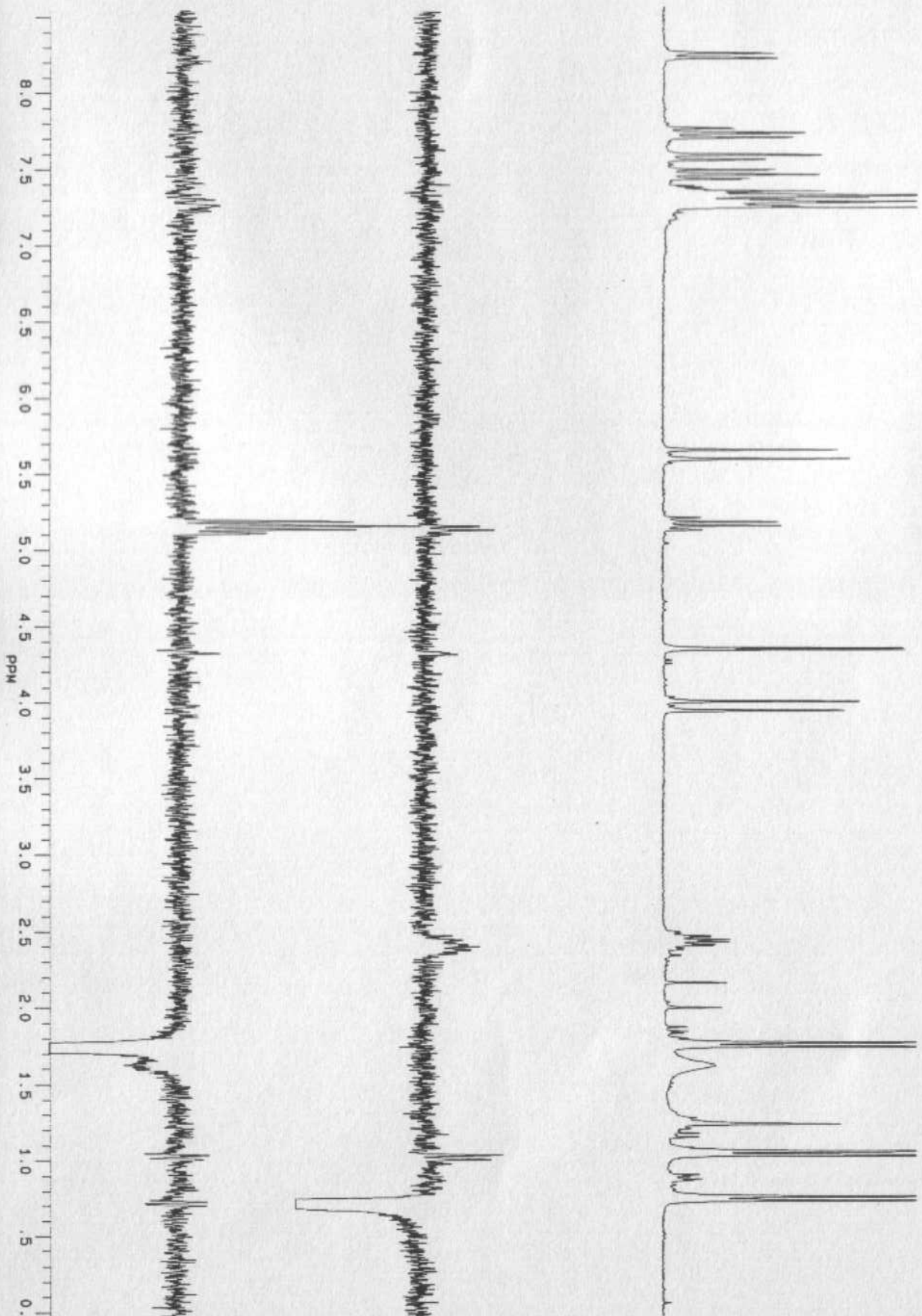
Espectro 45. Producto **71a**.

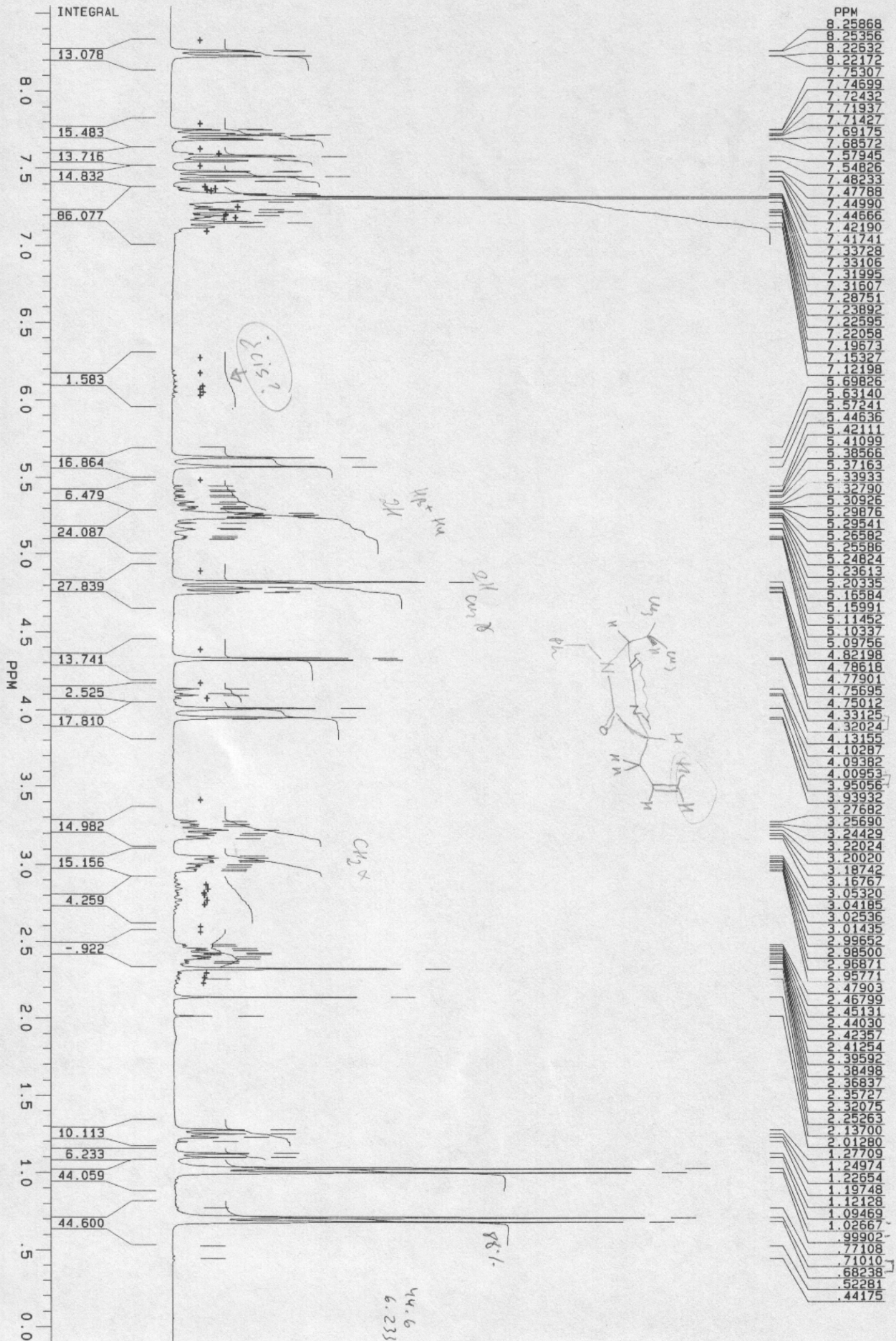




Espectro 46. NOE del producto **71a**.

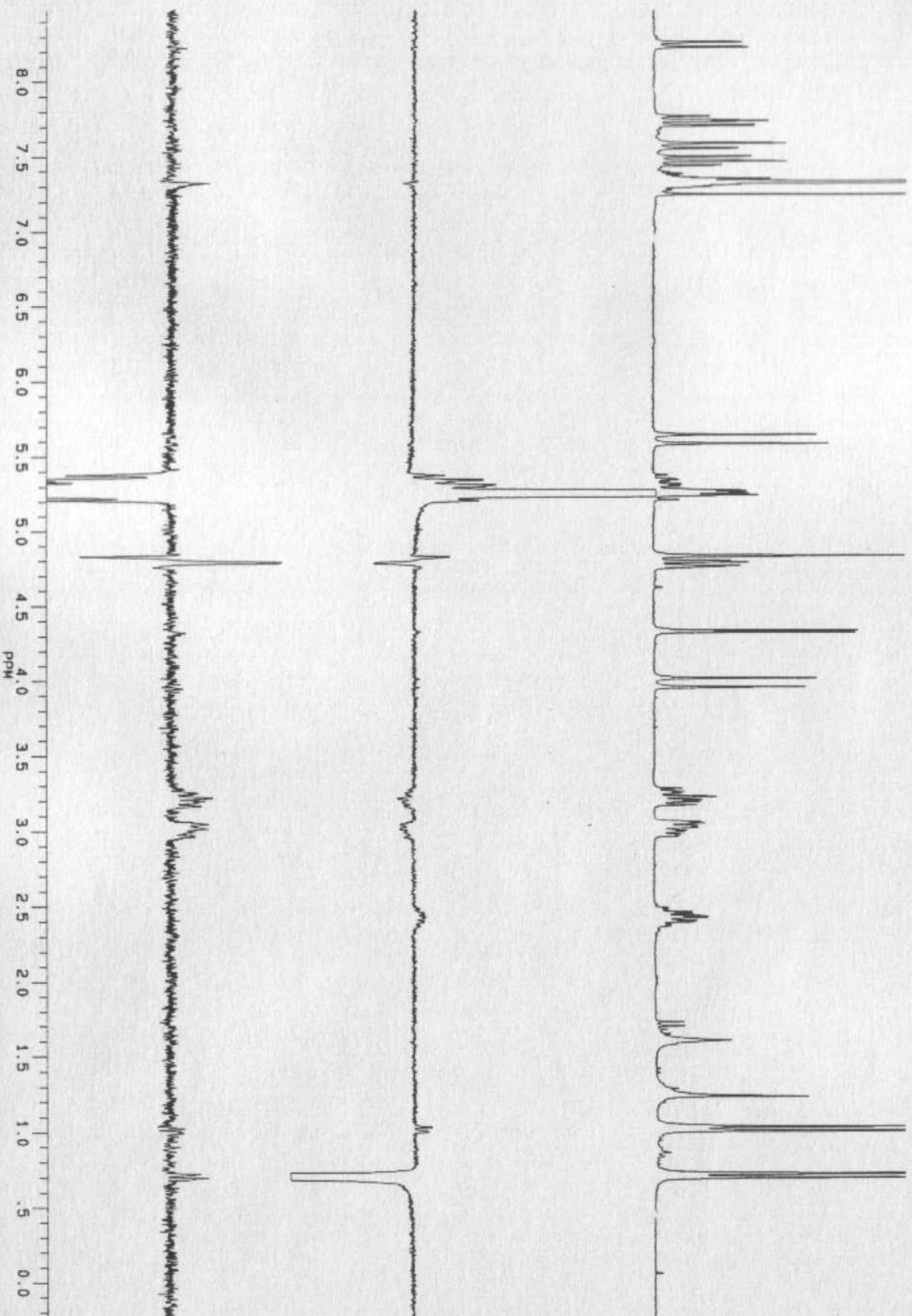
Espectro 47. Producto **71b**.

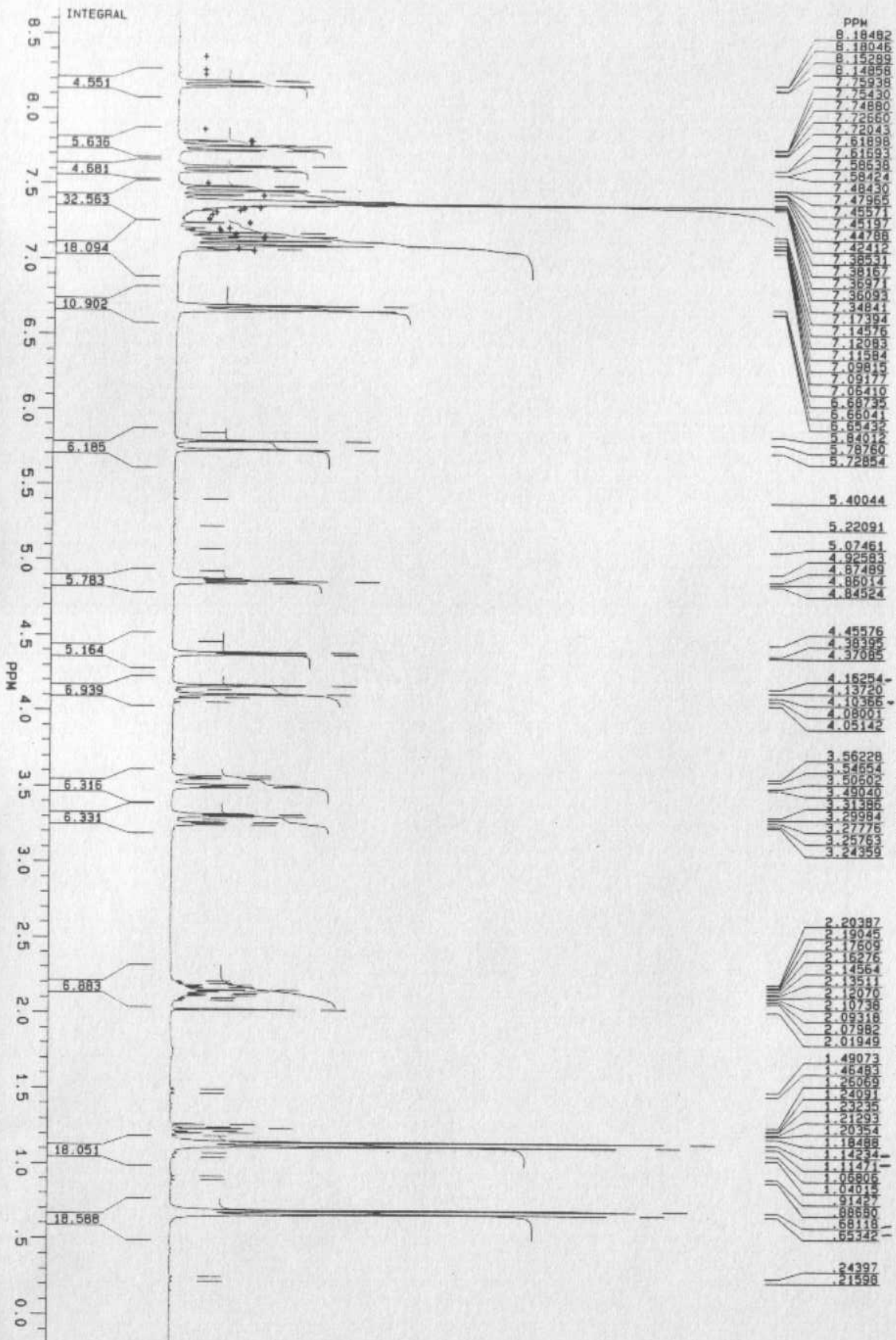




Espectro 48. NOE del producto **71b**.

Espectro 49. Producto **71c**.



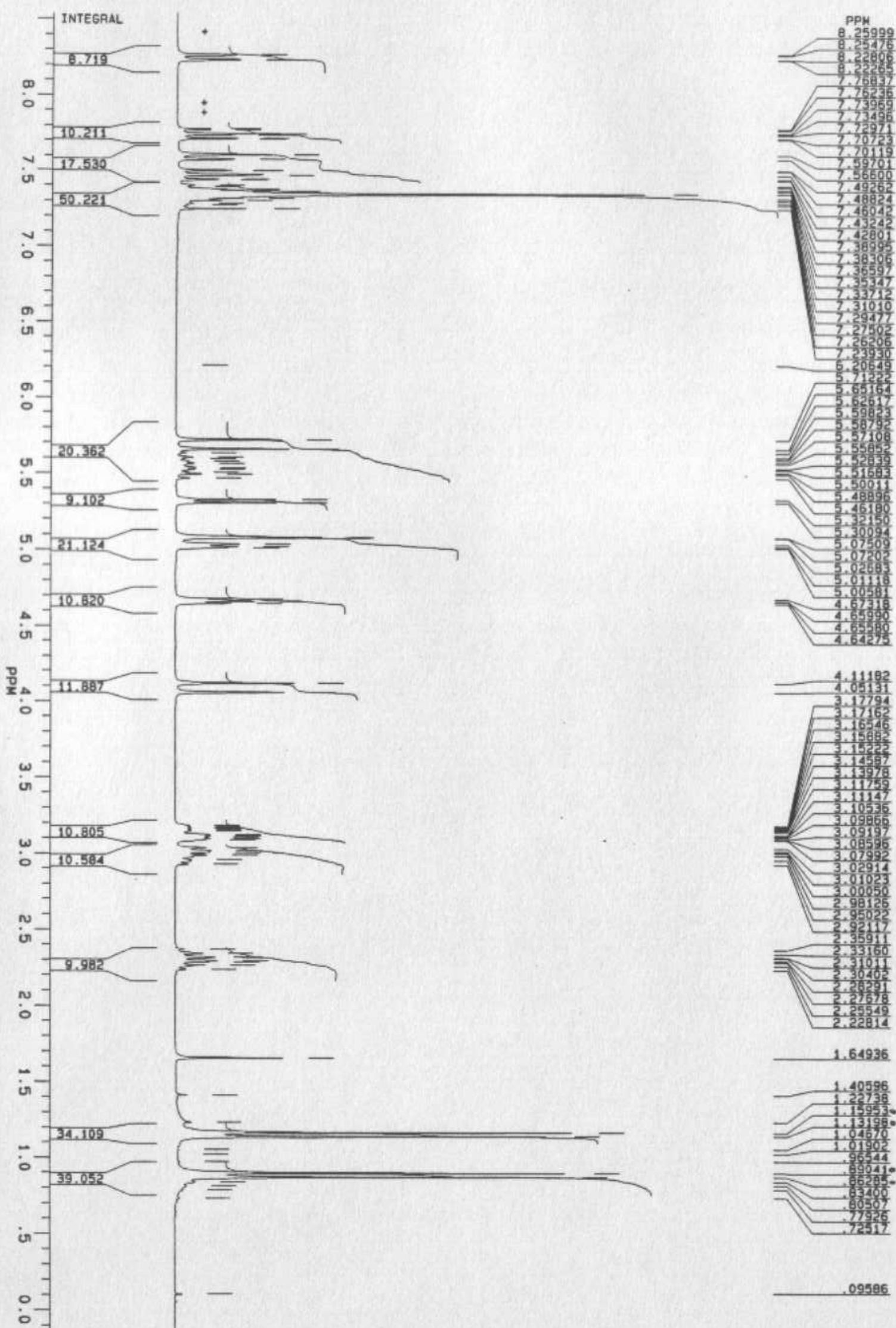


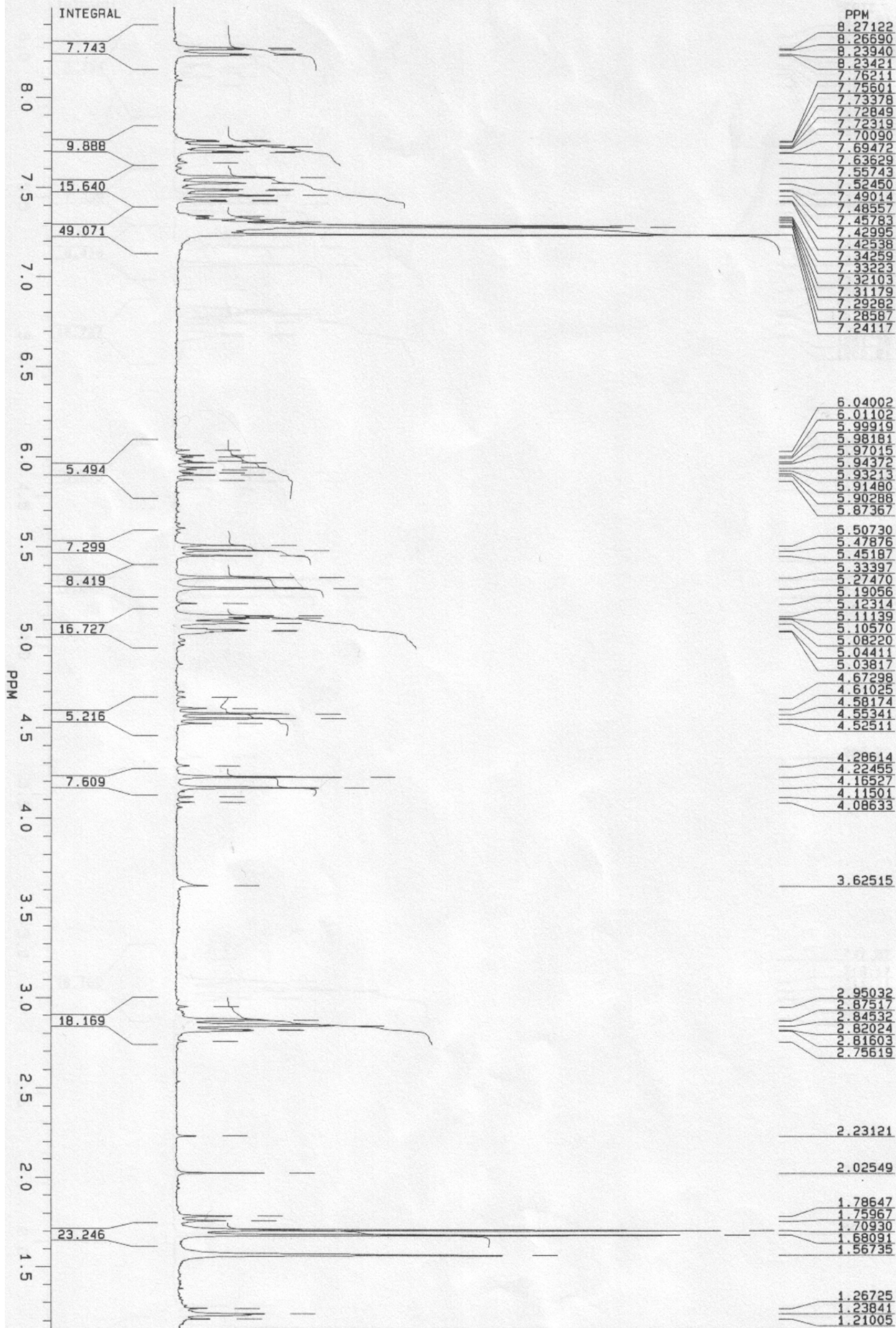
FR-11 DE VN7 TRANS BENCIL

PK

Espectro 50. Producto **71b**.

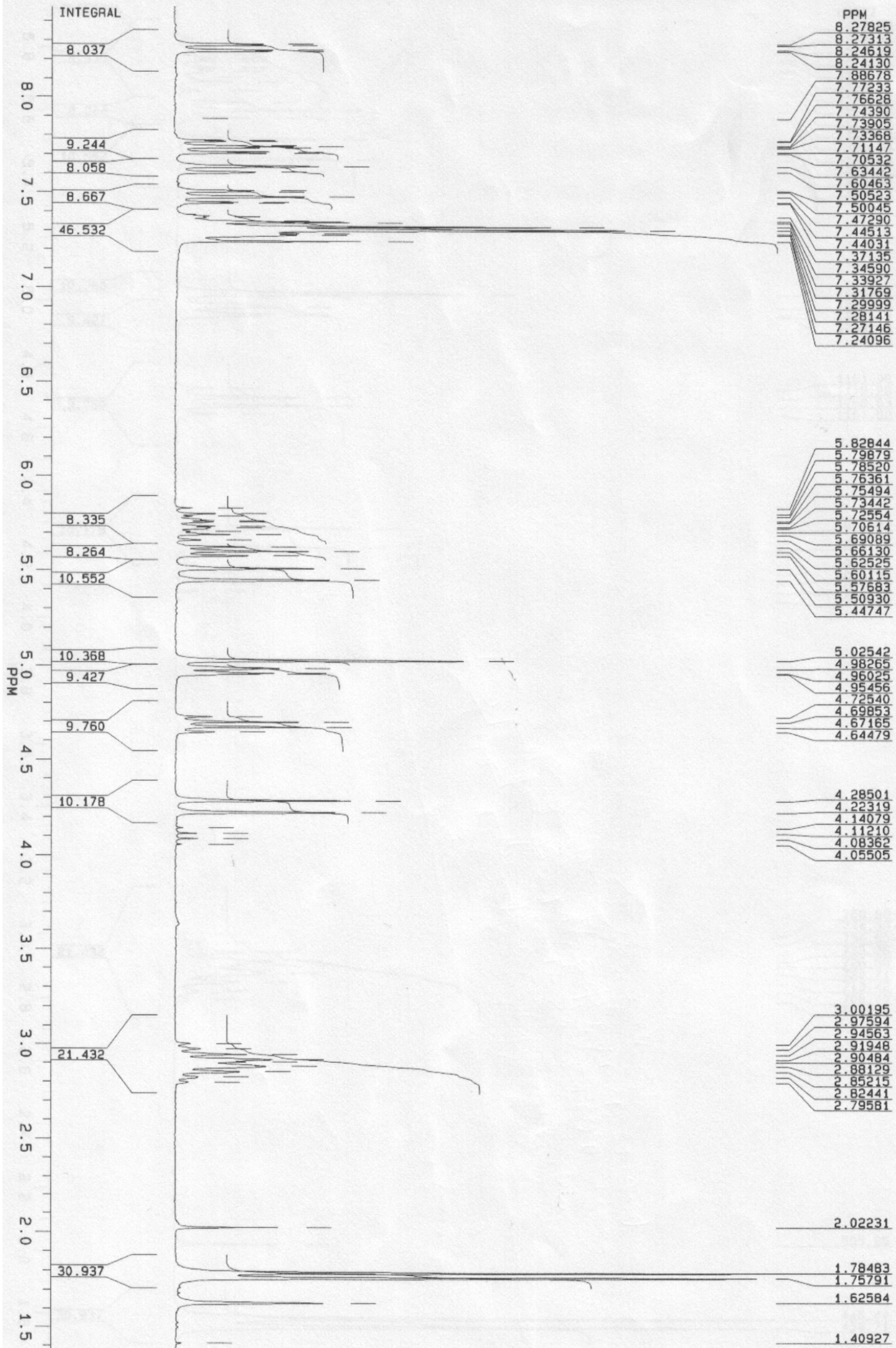
Espectro 51. Producto **84b**.

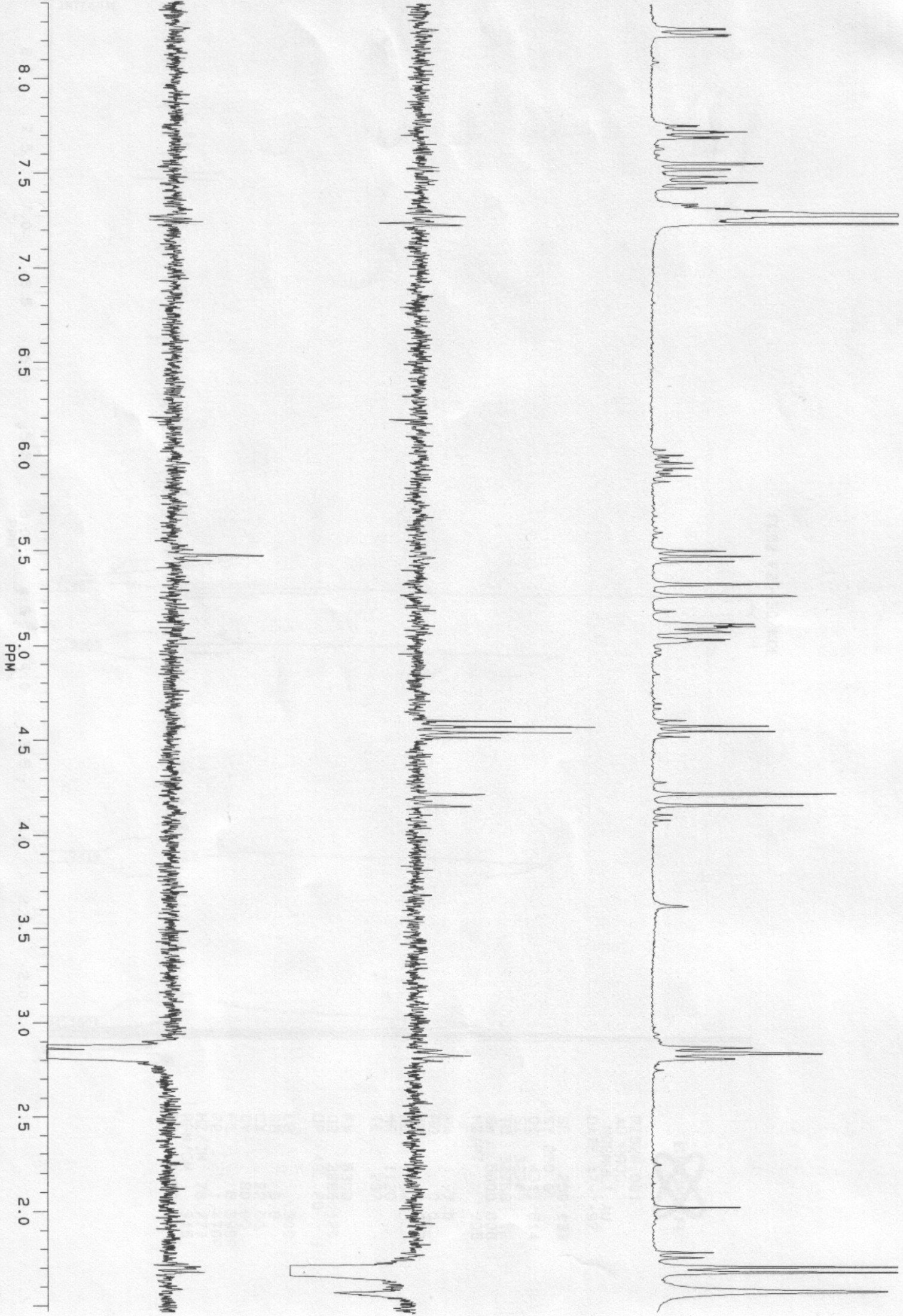




Espectro 52. Producto **85b**.

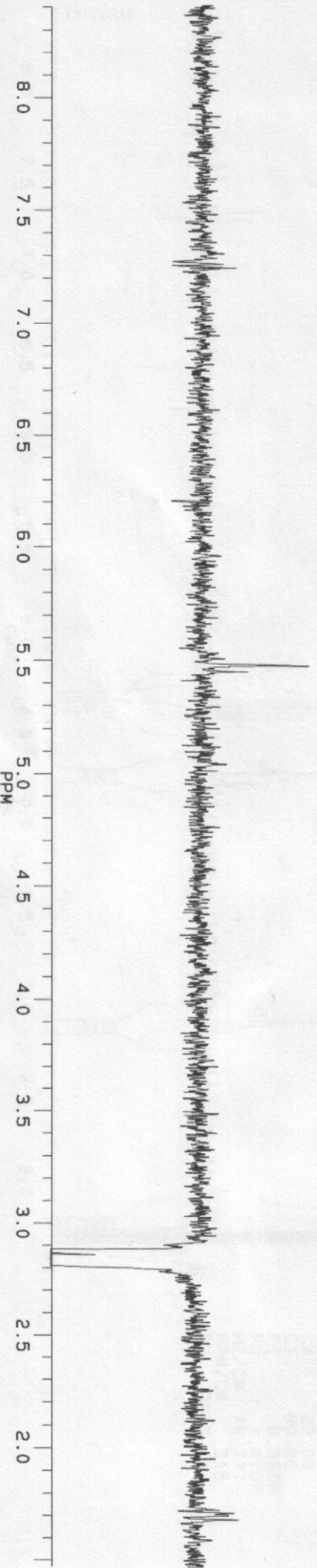
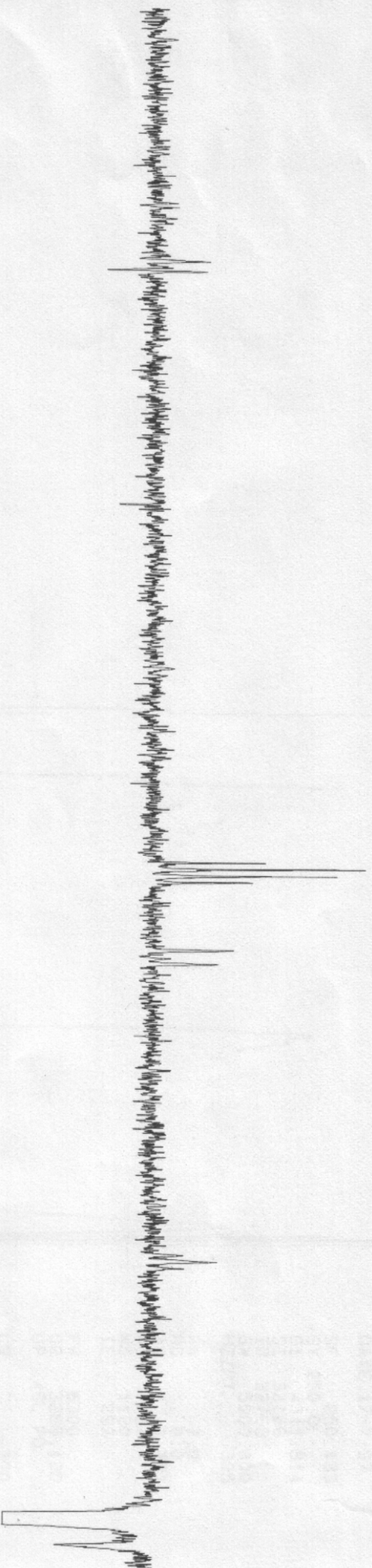
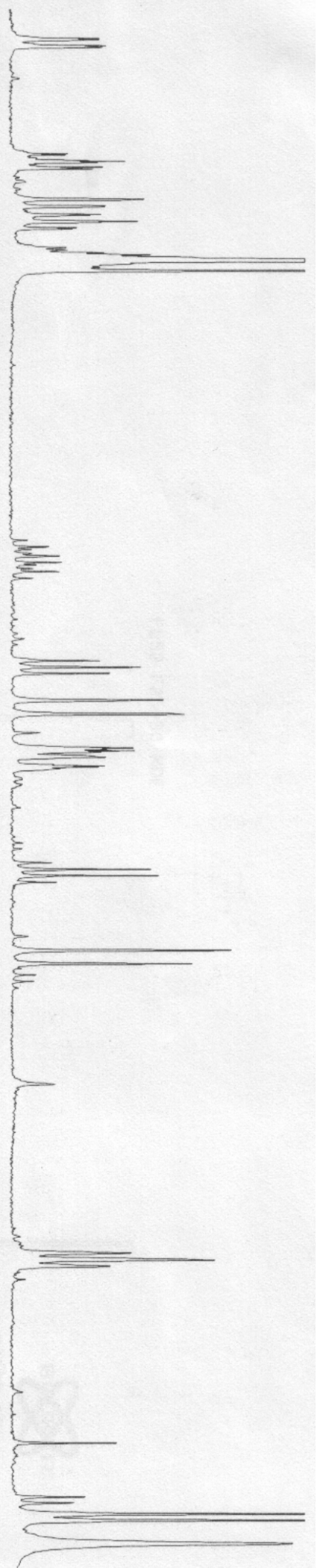
Espectro 53. NOE del producto **84b**.

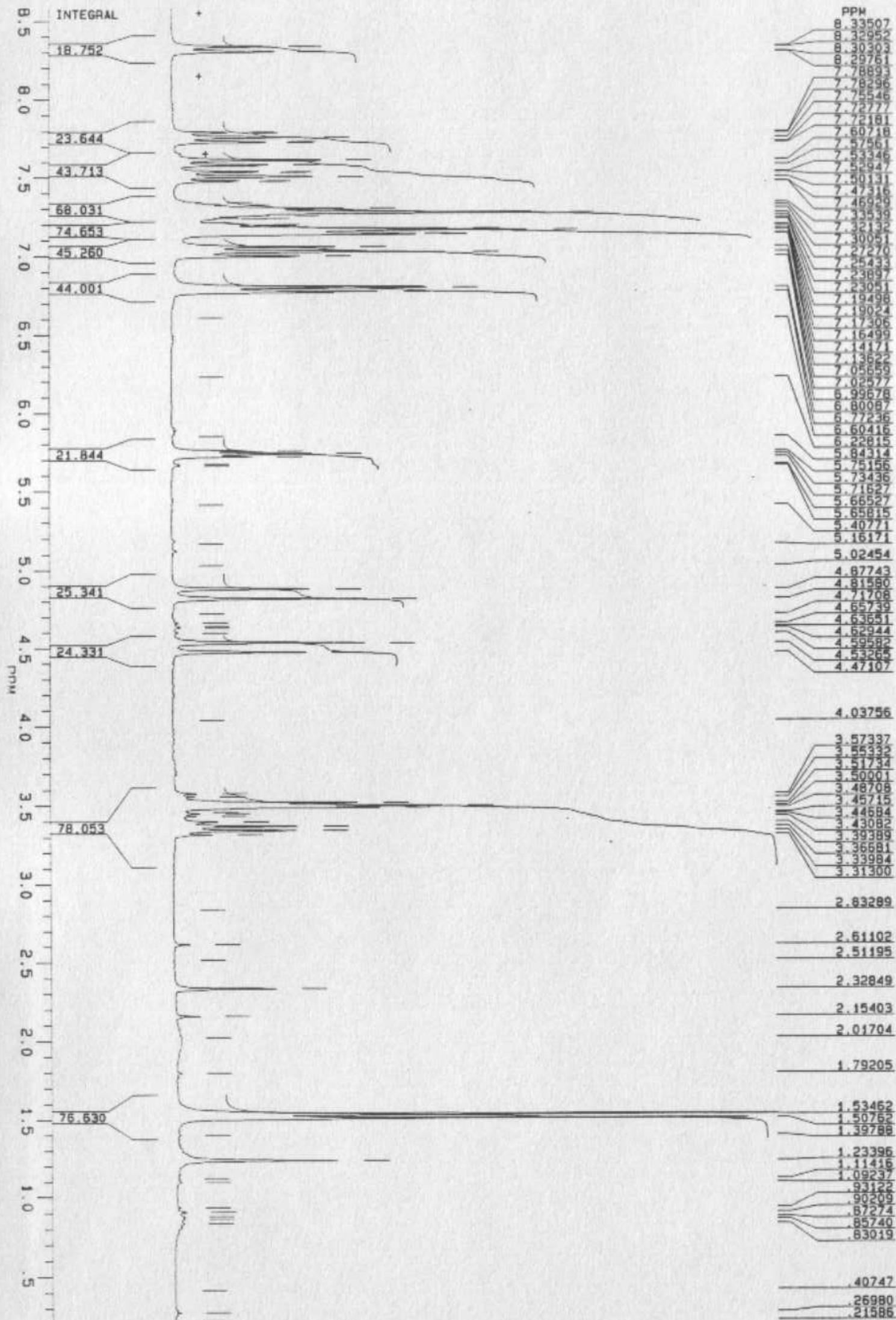




Espectro 54. NOE del producto **85b**.

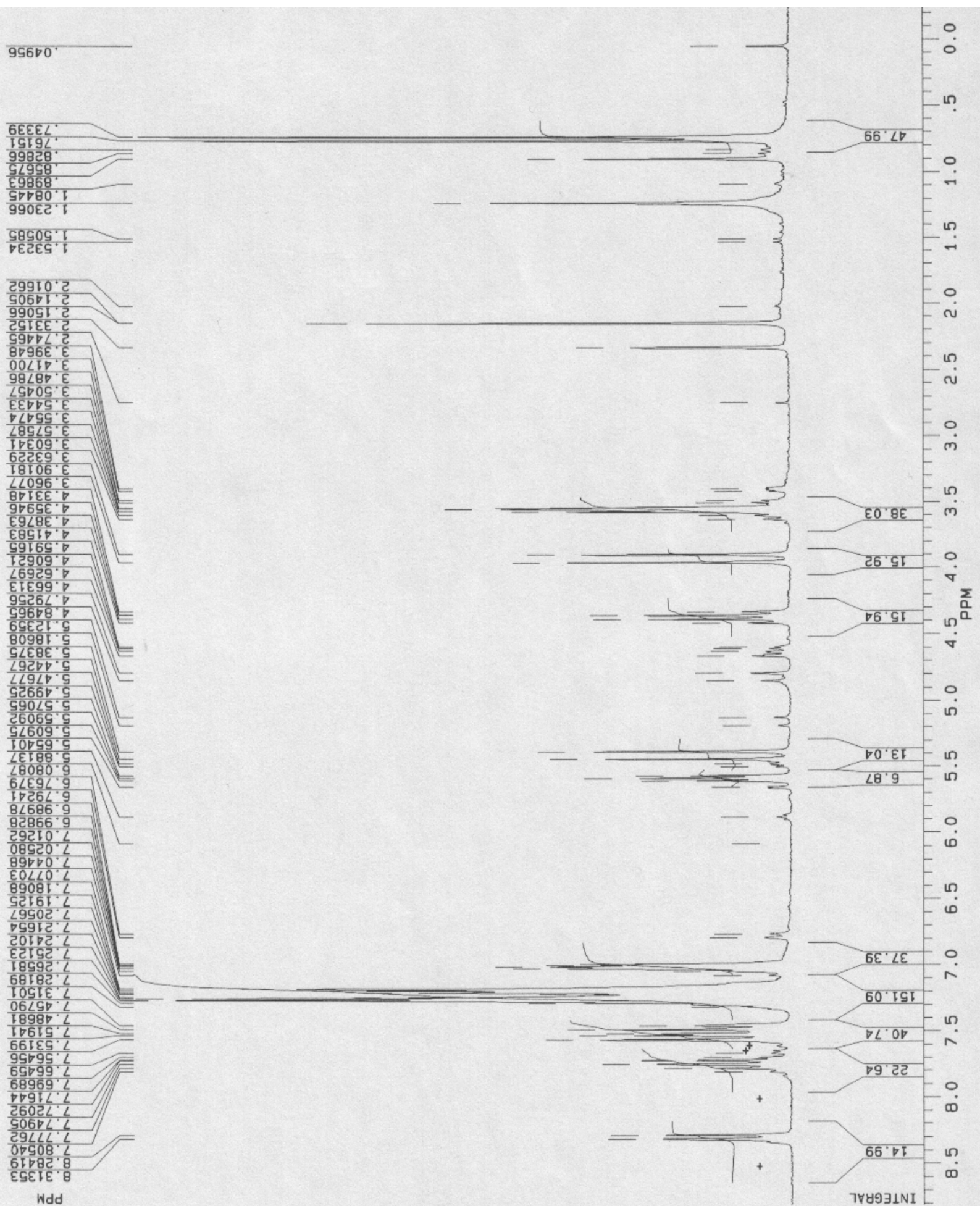
Espectro 55. Producto **84c**.





Espectro 56. Producto **85c**.

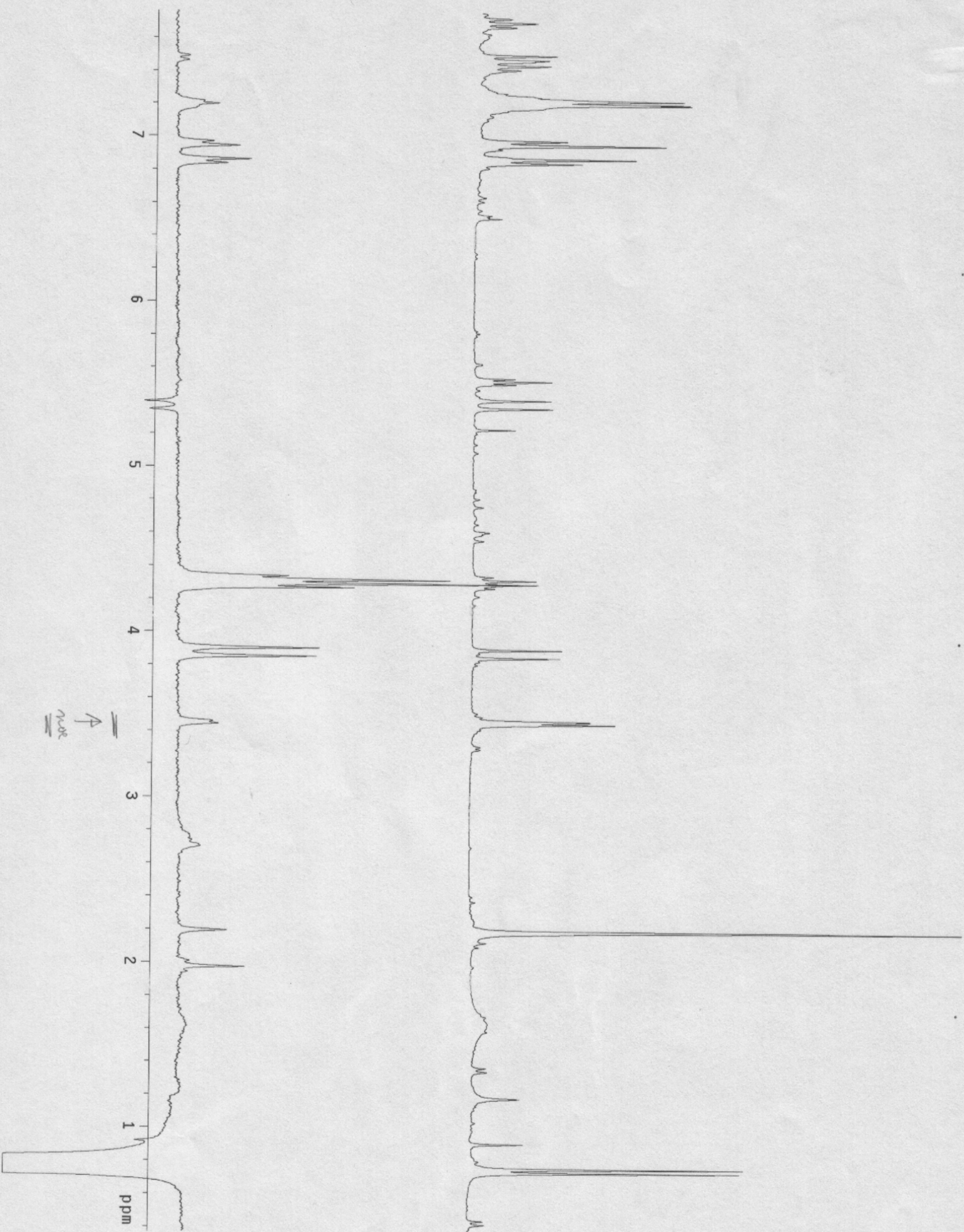
Espectro 57. NOE del producto **84d**.

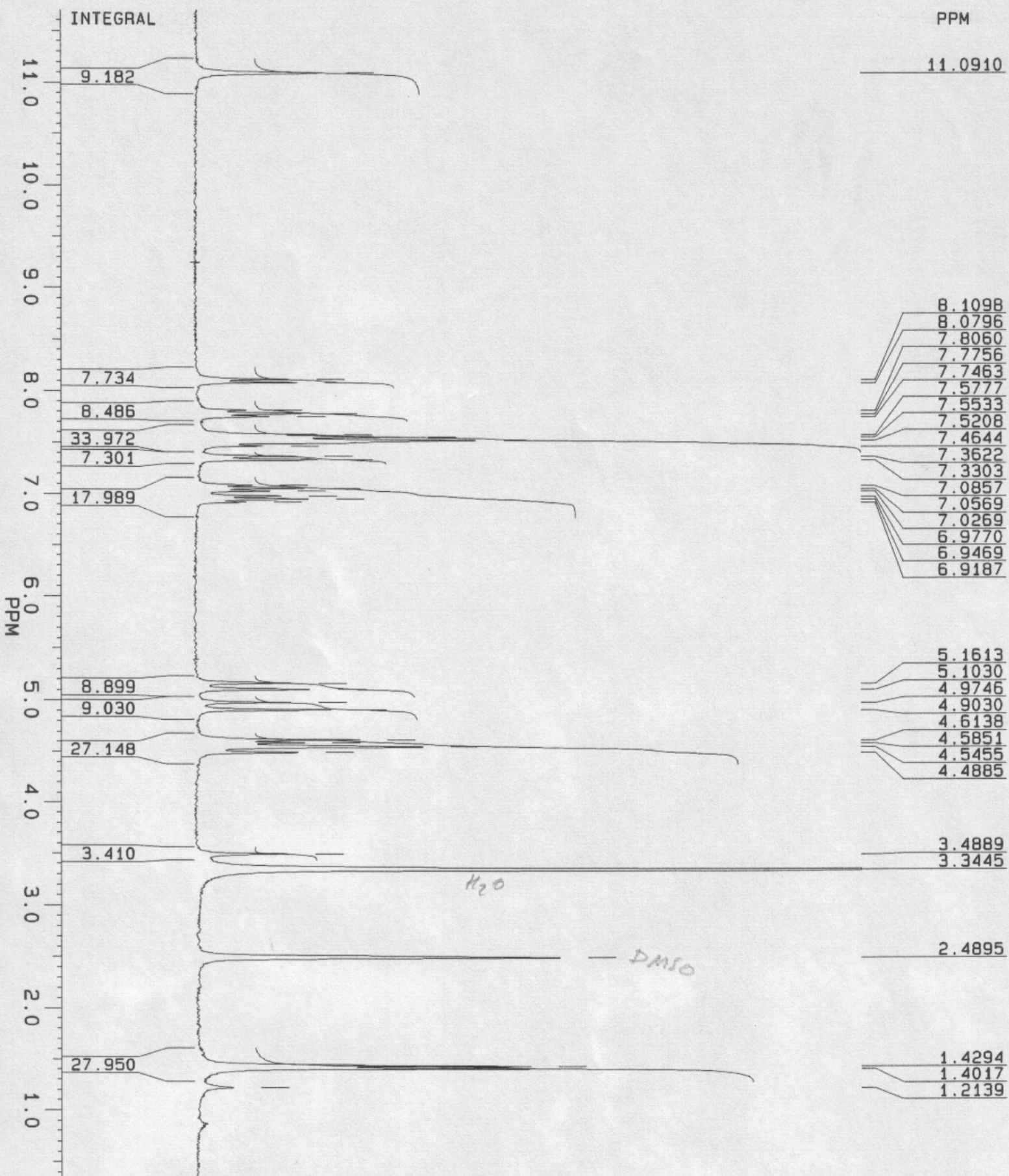




Espectro 58. NOE del producto **85d**.

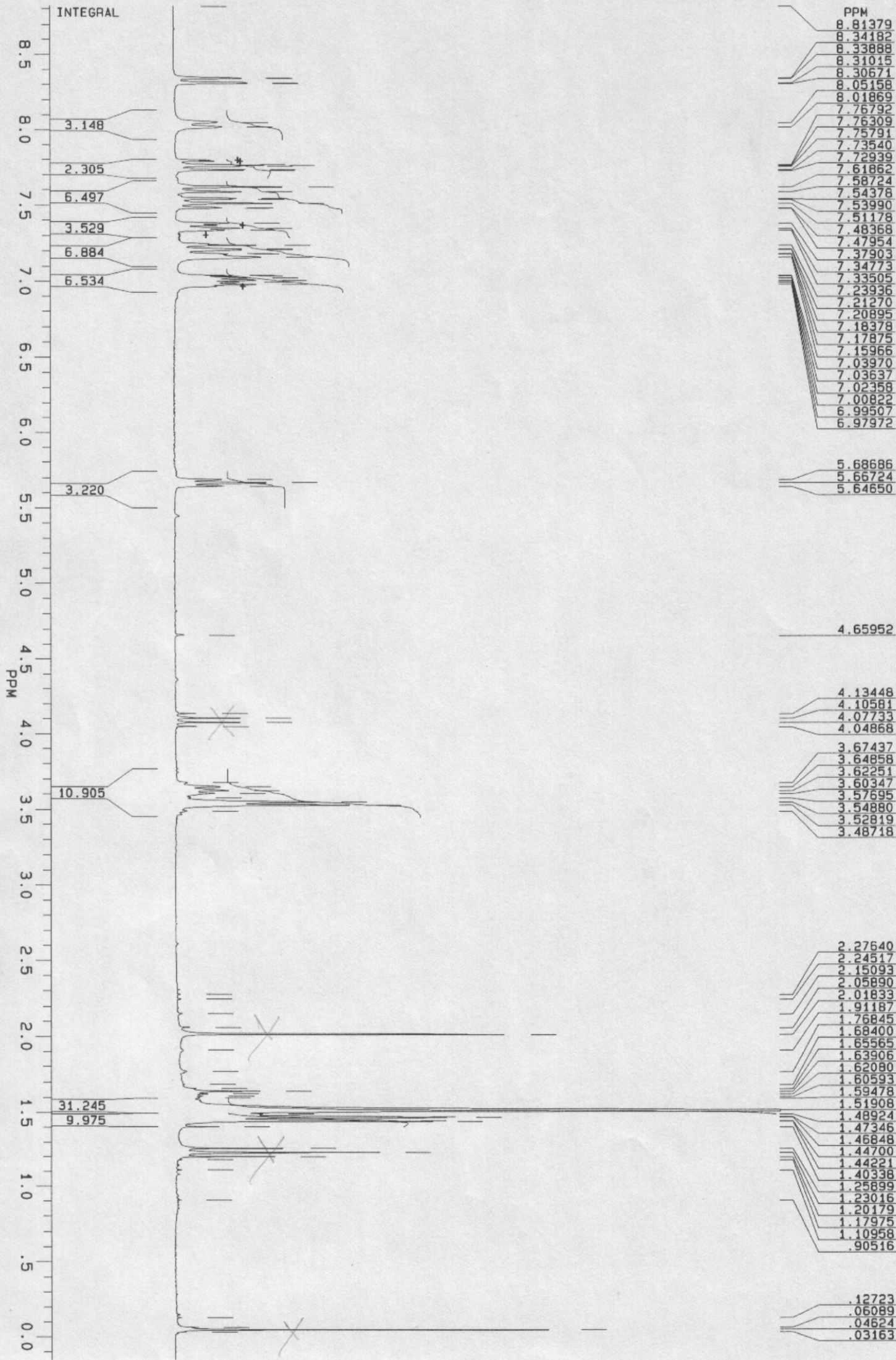
Espectro 59. Producto **91**.

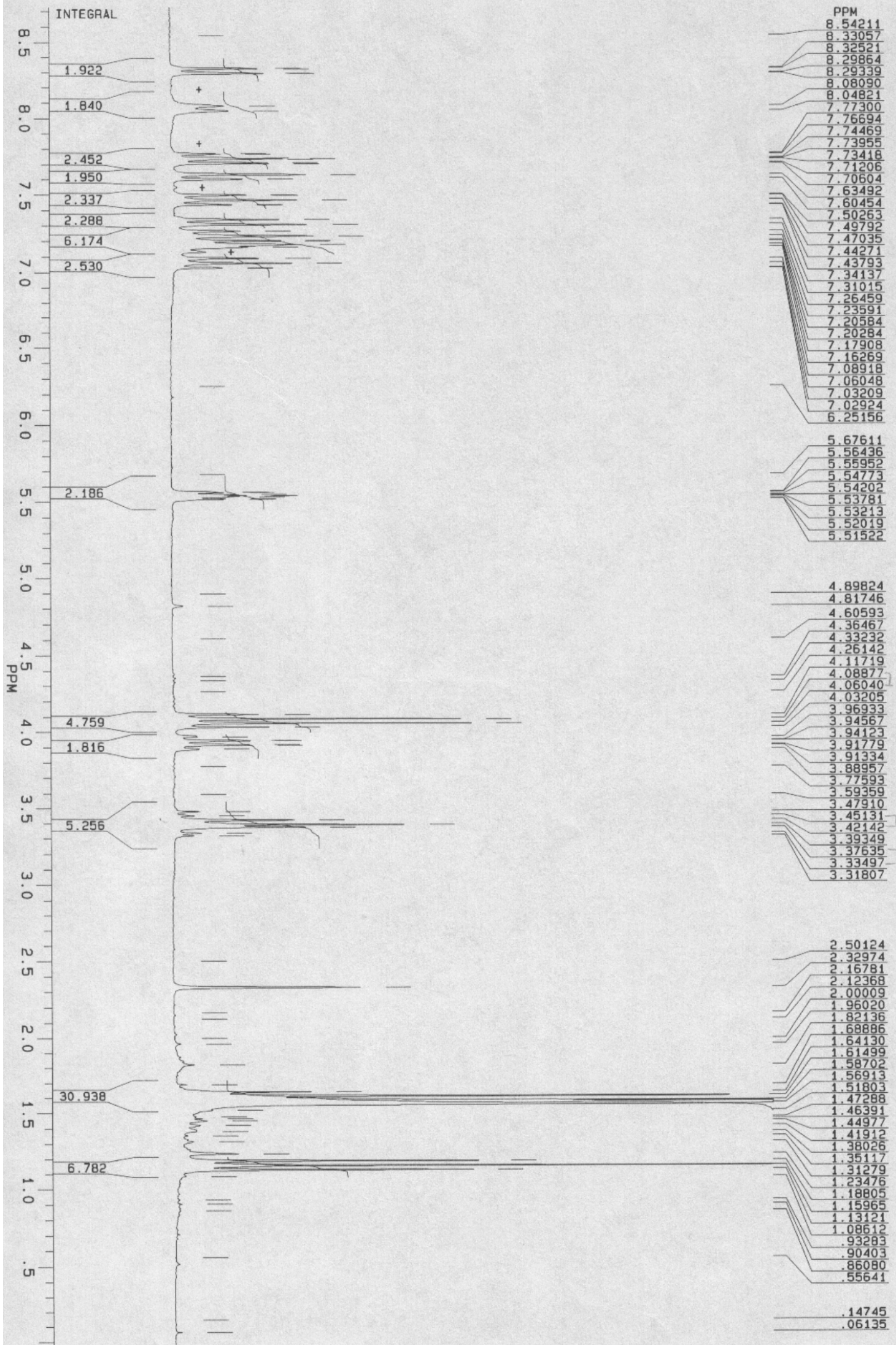




Espectro 60. Producto **97**.

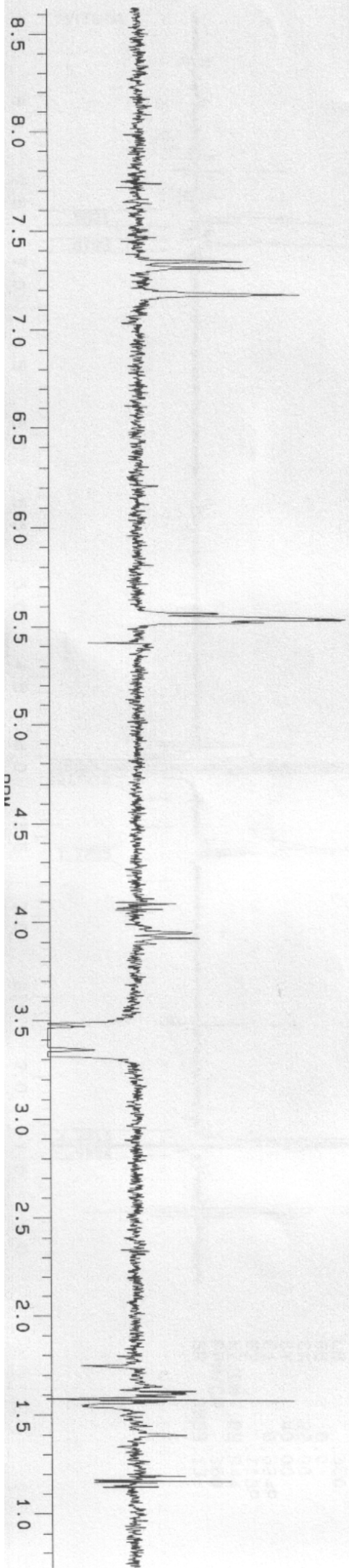
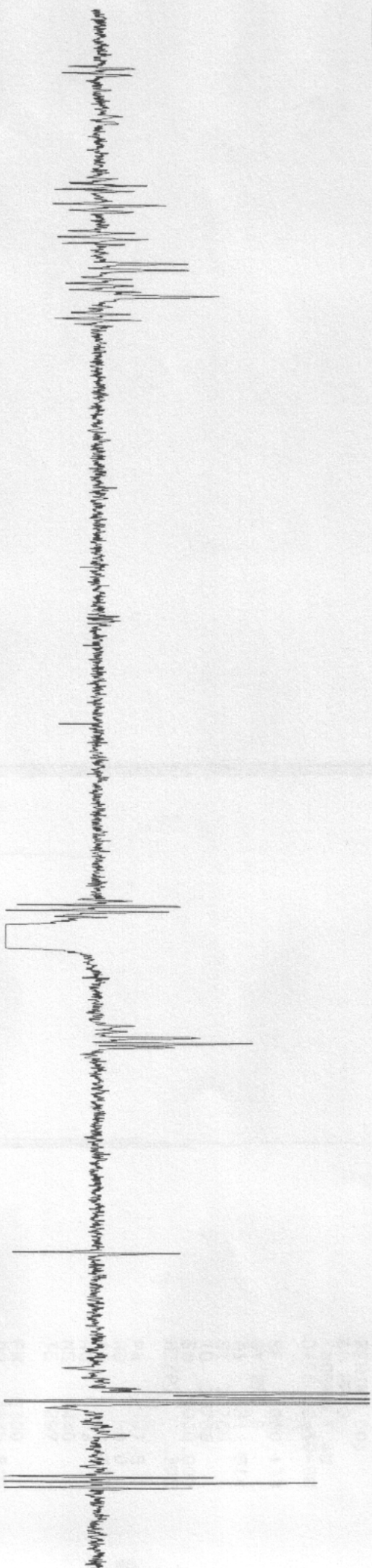
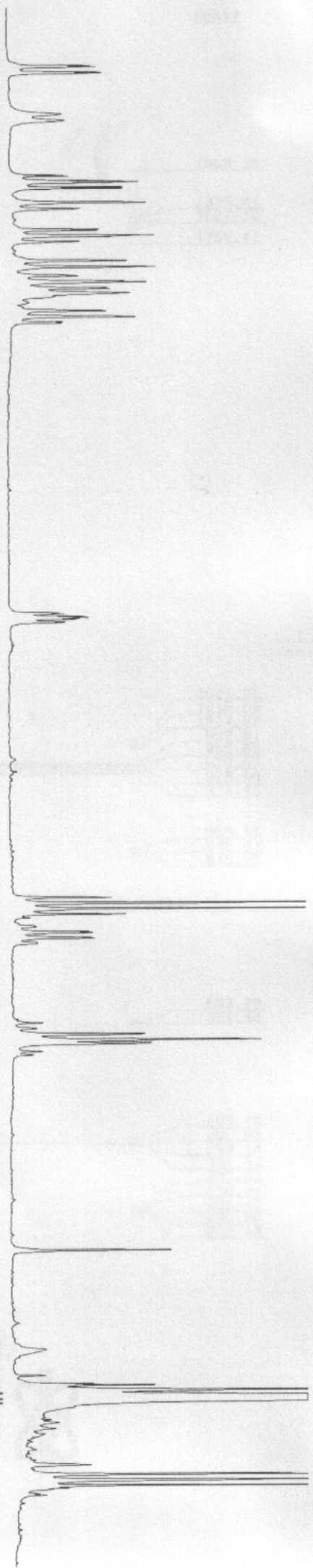
Espectro 61. Producto **103**.

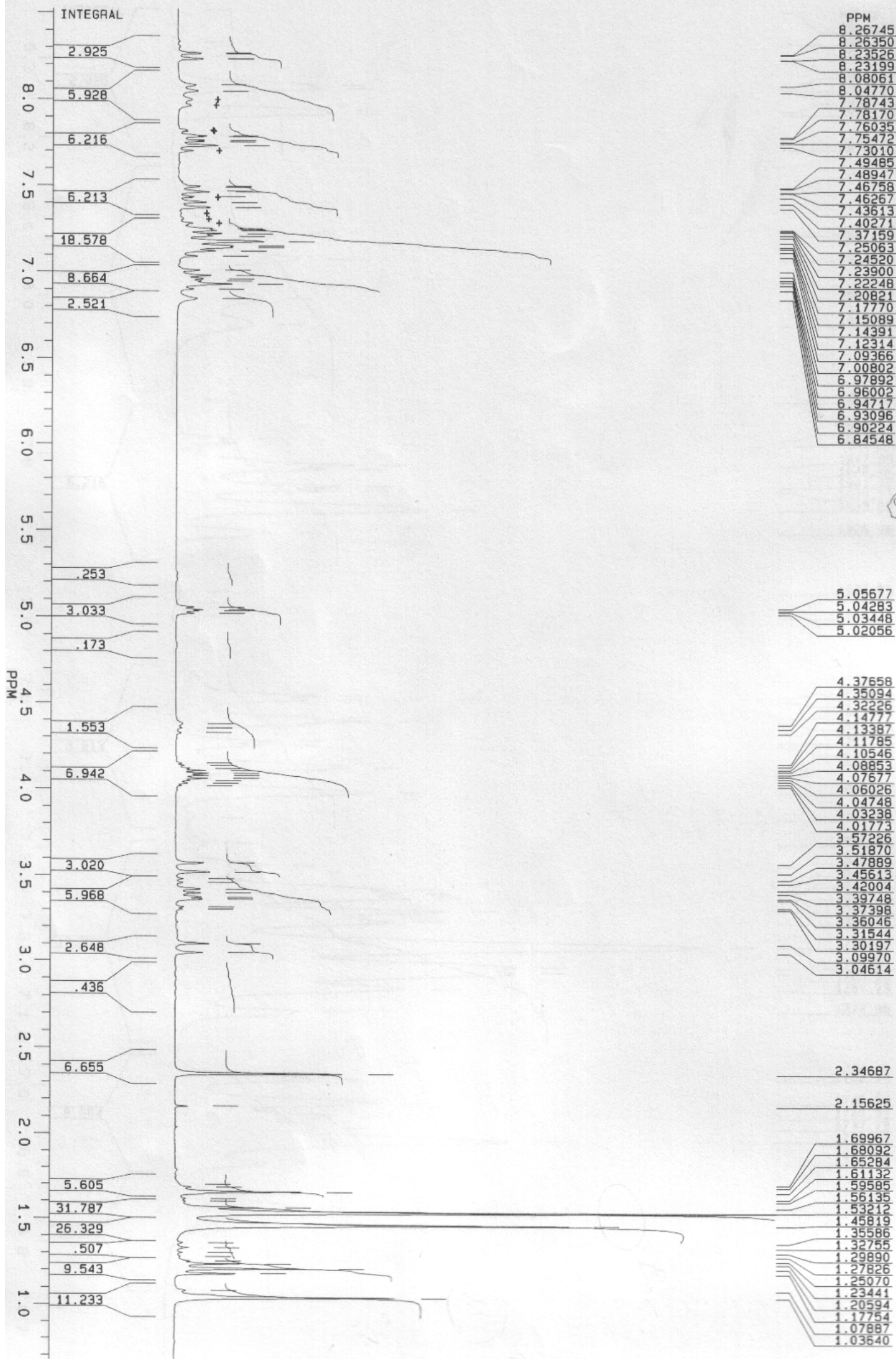




Espectro 62. NOE del producto **103**.

Espectro 63. Producto **104**.



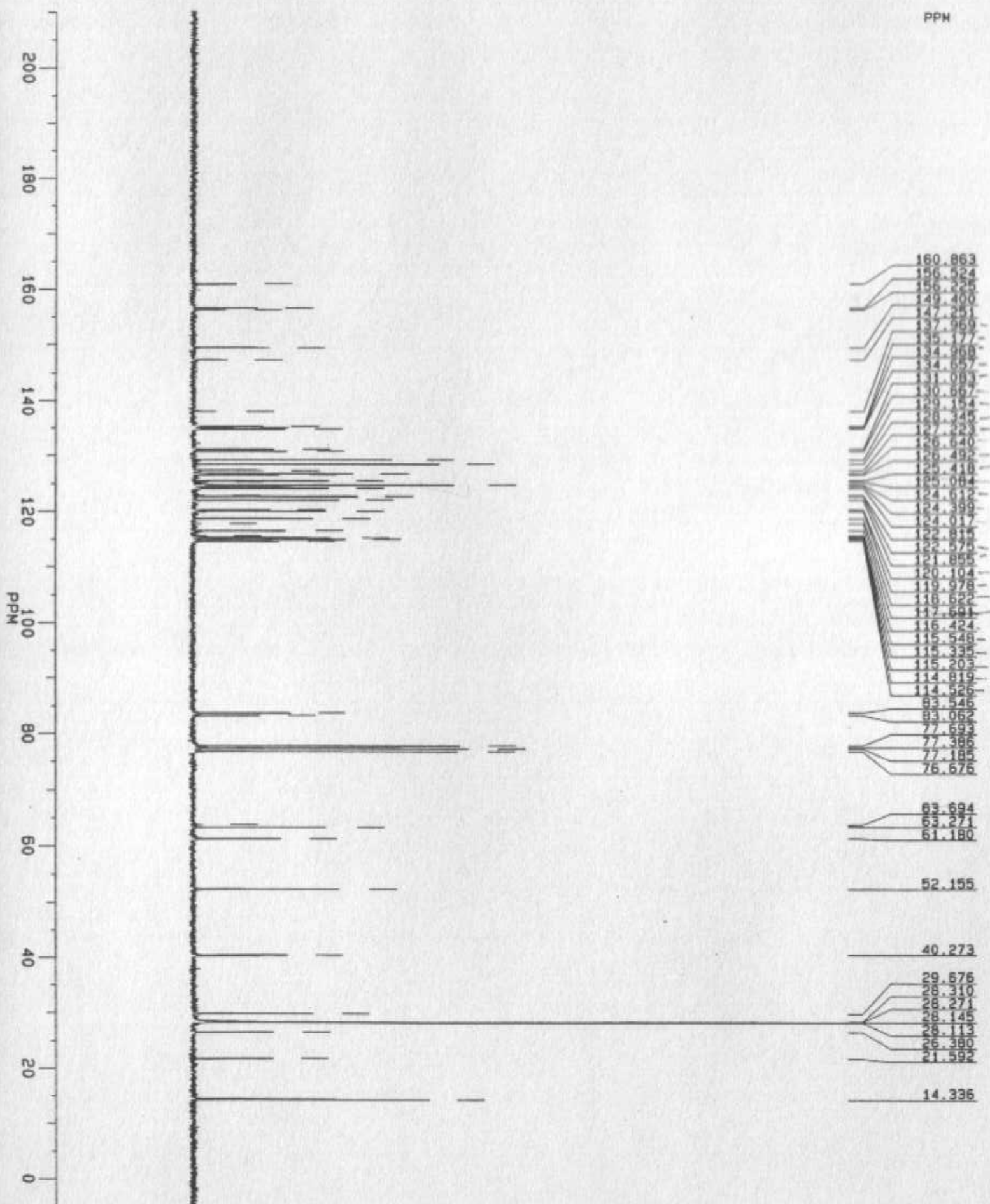


F7-9 DE P166

Espectro 64. Producto **104**.

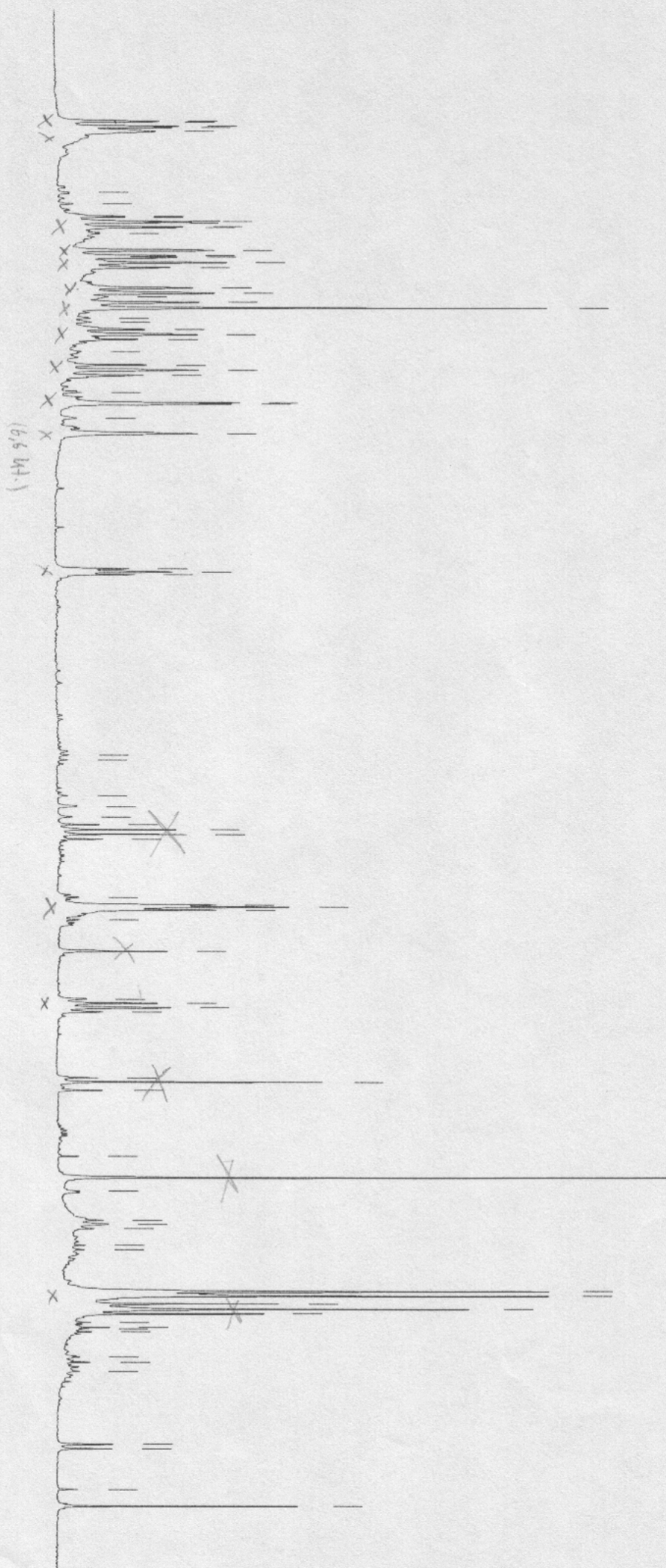
Espectro 65. **Fumiquinazolina F**.

PPM



8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
.5
0.0

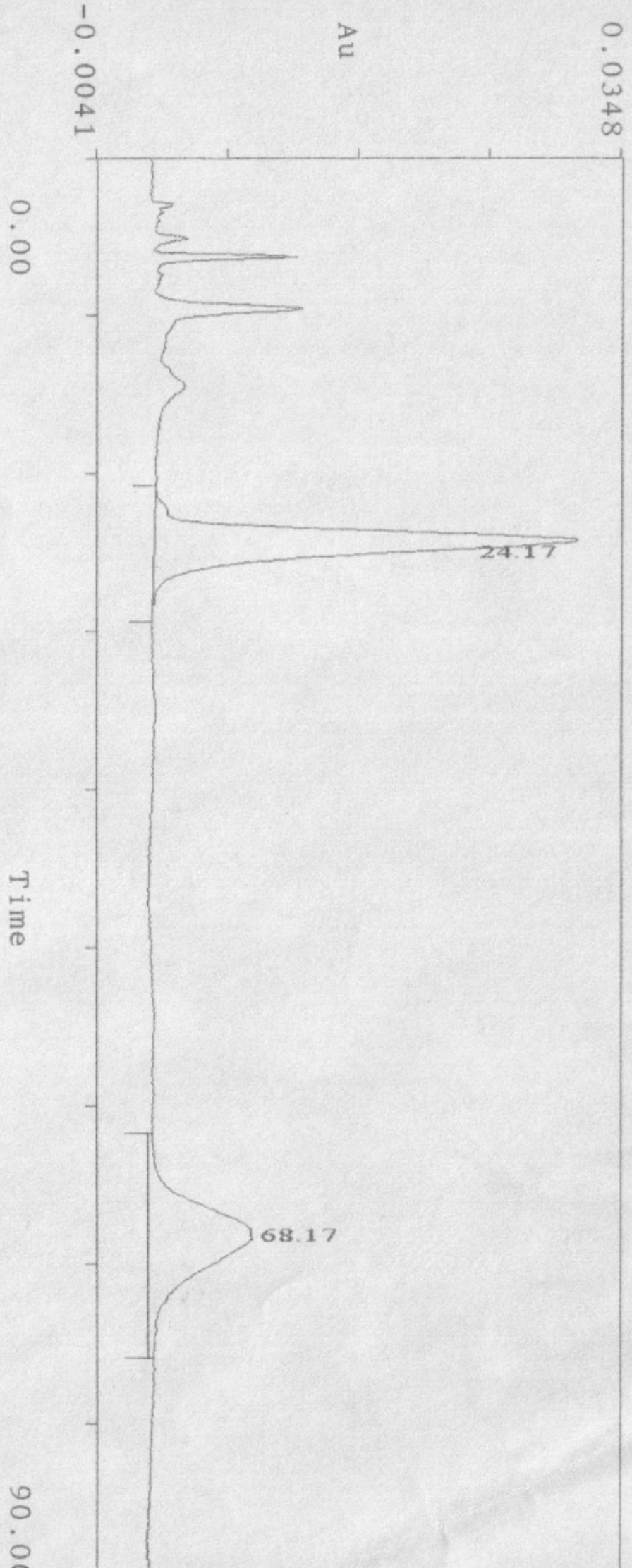
PPM

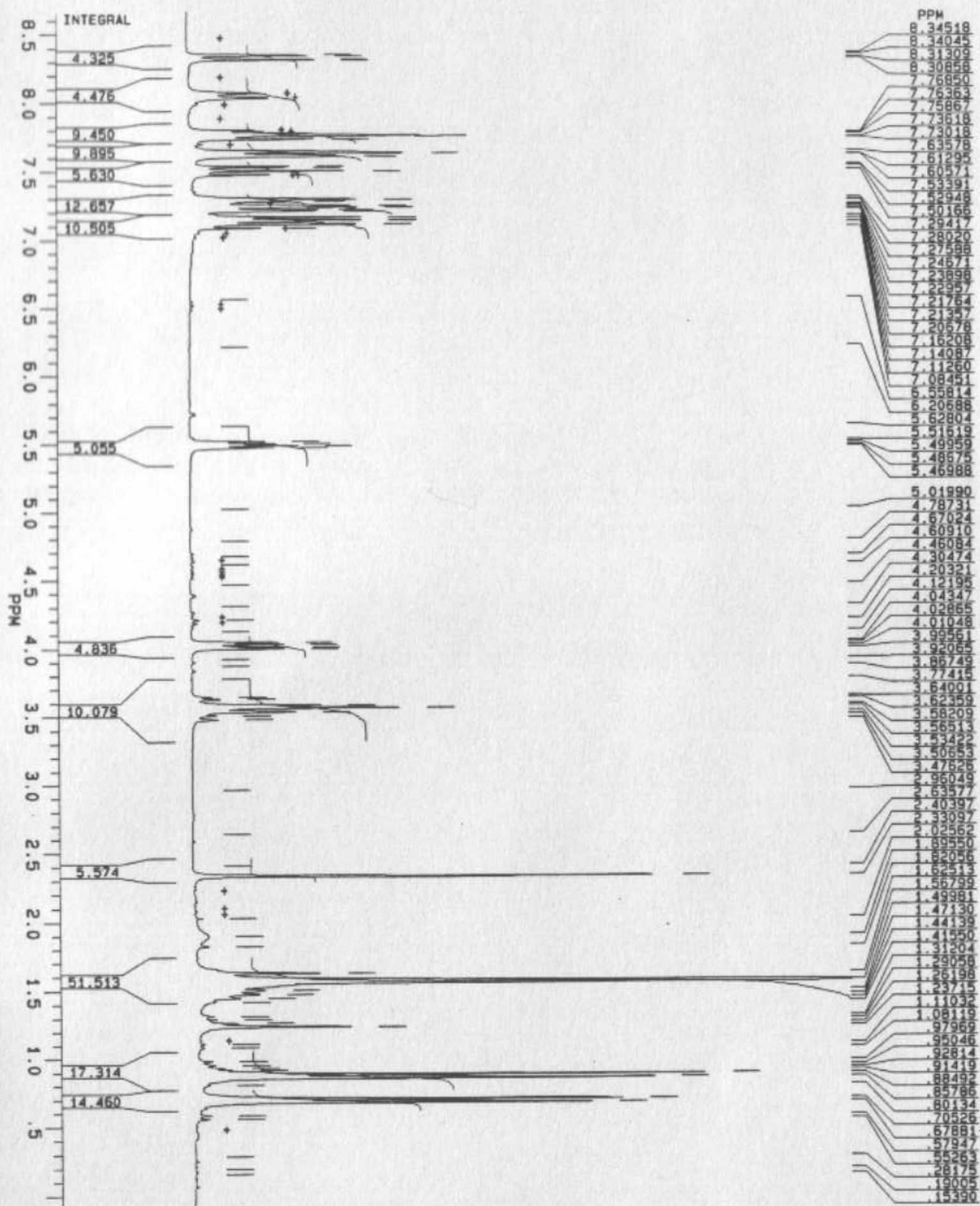


PPM	
8.36139	
8.35698	
8.32961	
8.32459	
8.29963	
7.92910	
7.86075	
7.78426	
7.77812	
7.75579	
7.75060	
7.74540	
7.72300	
7.71698	
7.68275	
7.58300	
7.55186	
7.54023	
7.50817	
7.48007	
7.35921	
7.32802	
7.30546	
7.27321	
7.23981	
7.17746	
7.15230	
7.10724	
7.07893	
7.05032	
6.97745	
6.89418	
6.86571	
6.83375	
6.73410	
6.67148	
6.66270	
6.57725	
6.48455	
5.67233	
5.65315	
5.63819	
4.55635	
4.52957	
4.31023	
4.24958	
4.18680	
4.13983	
4.11128	
4.08263	
4.05419	
3.70467	
3.65920	
3.64761	
3.62895	
3.56918	
3.38327	
3.09830	
3.07193	
3.04524	
3.01811	
2.61604	
2.59137	
2.54219	
2.15006	
2.02391	
1.94172	
1.76643	
1.74132	
1.71763	
1.61978	
1.59201	
1.34145	
1.31503	
1.26397	
1.23522	
1.20677	
1.15286	
1.12411	
1.11432	
1.09564	
.93928	
.91004	
.85550	
.42072	
.39358	
.15095	
.04862	

Espectro 66. HPLC de **Fumiquinazolina F**.

Espectro 67. Producto **100**.



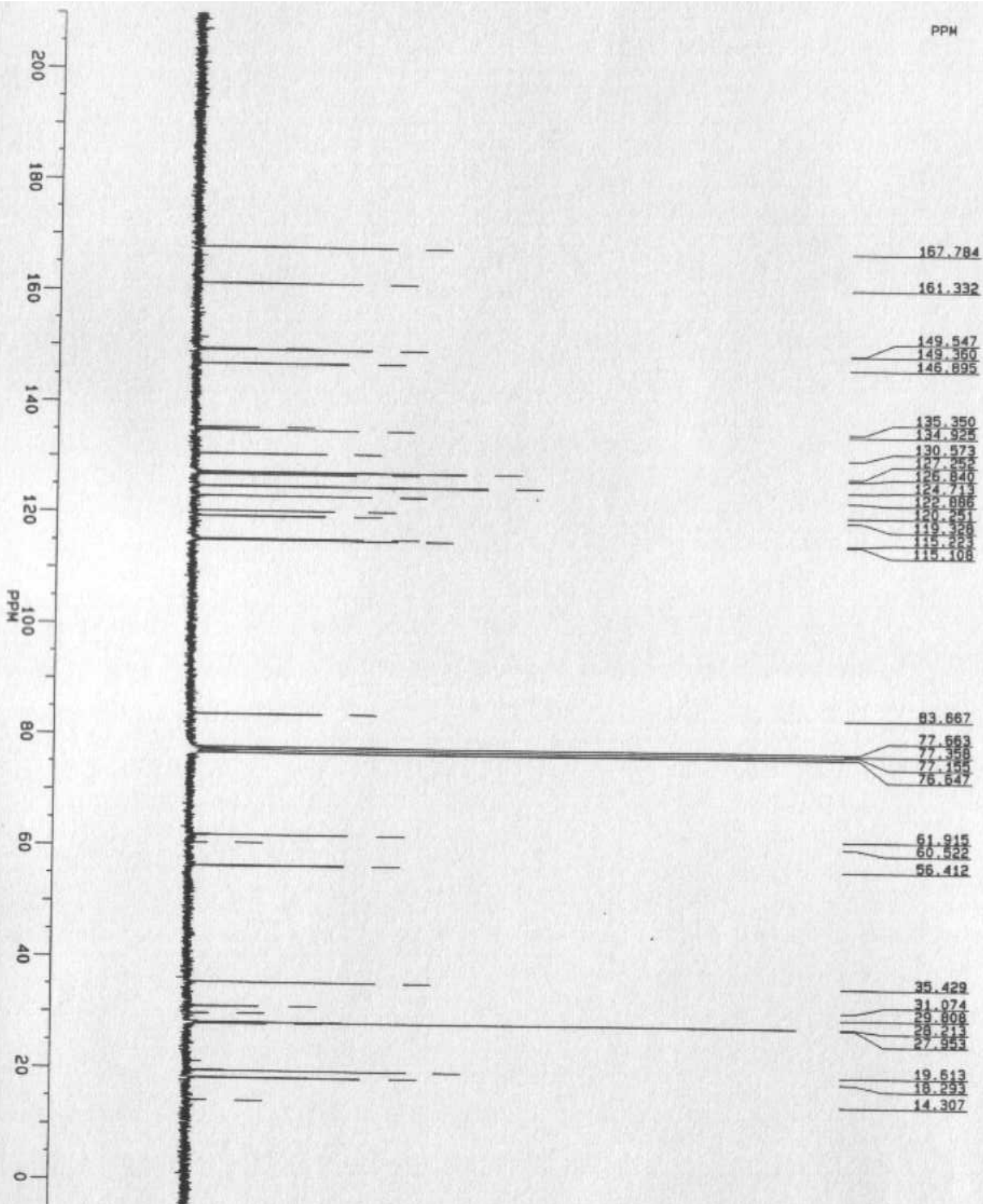


Espectro 68. Producto **100**.

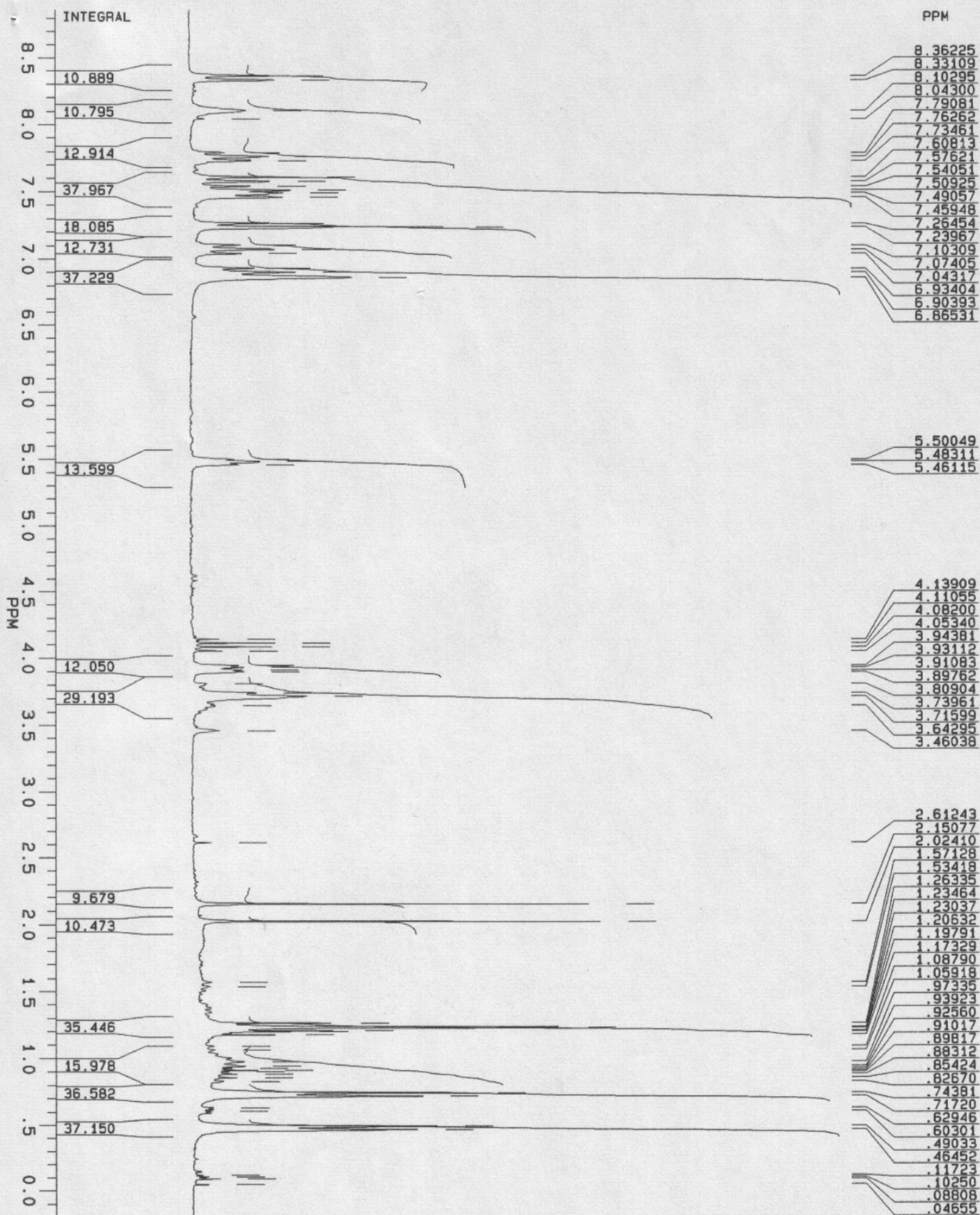
Espectro 69. Producto **101**.

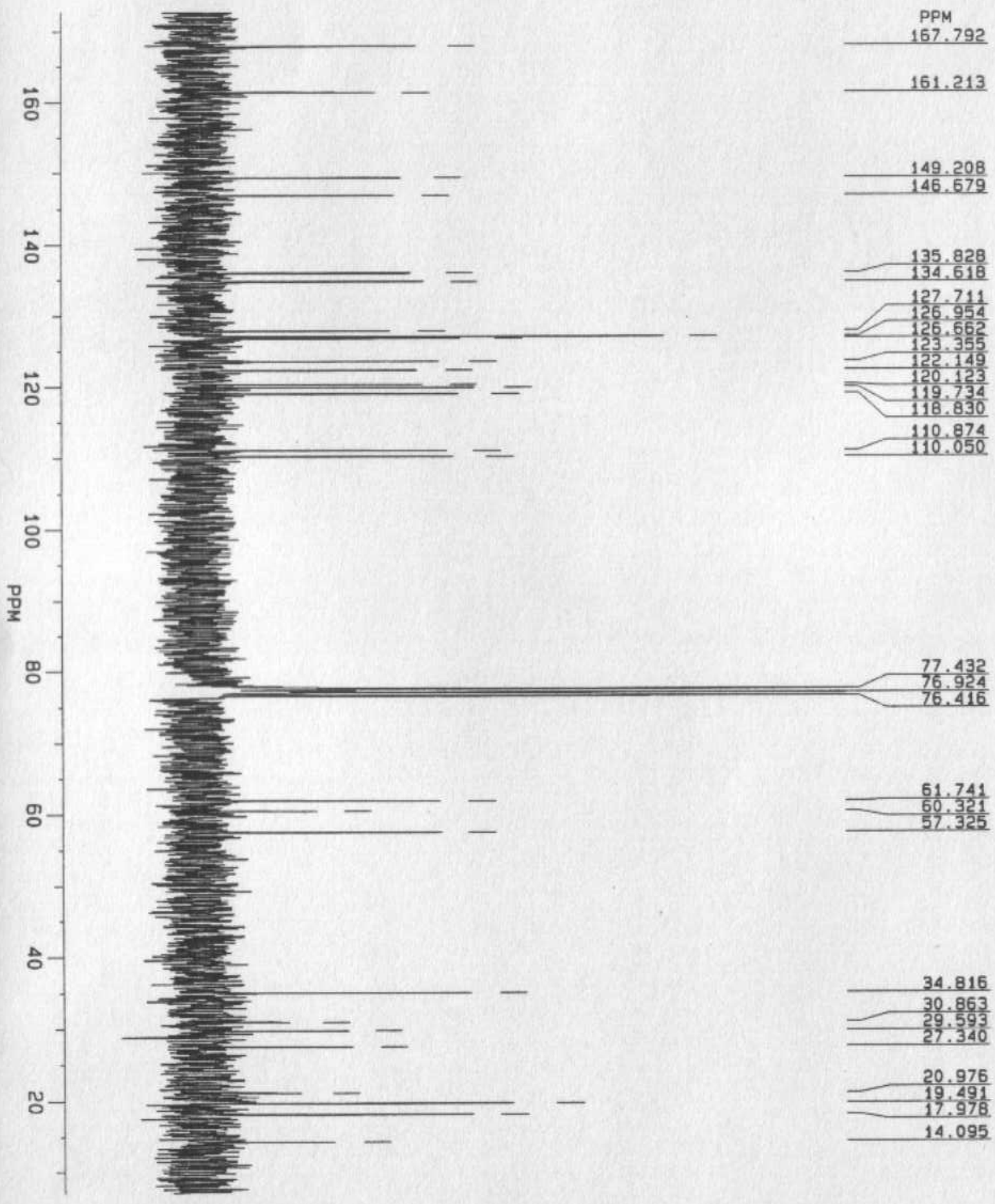
Espectro 70. Producto **101**.

ppm



F18-25-154





PPM
167.792

161.213

149.208
146.679

135.828
134.618

127.711
126.954
126.662
123.355
122.149
120.123
119.734
118.830

110.874
110.050

77.432
76.924
76.416

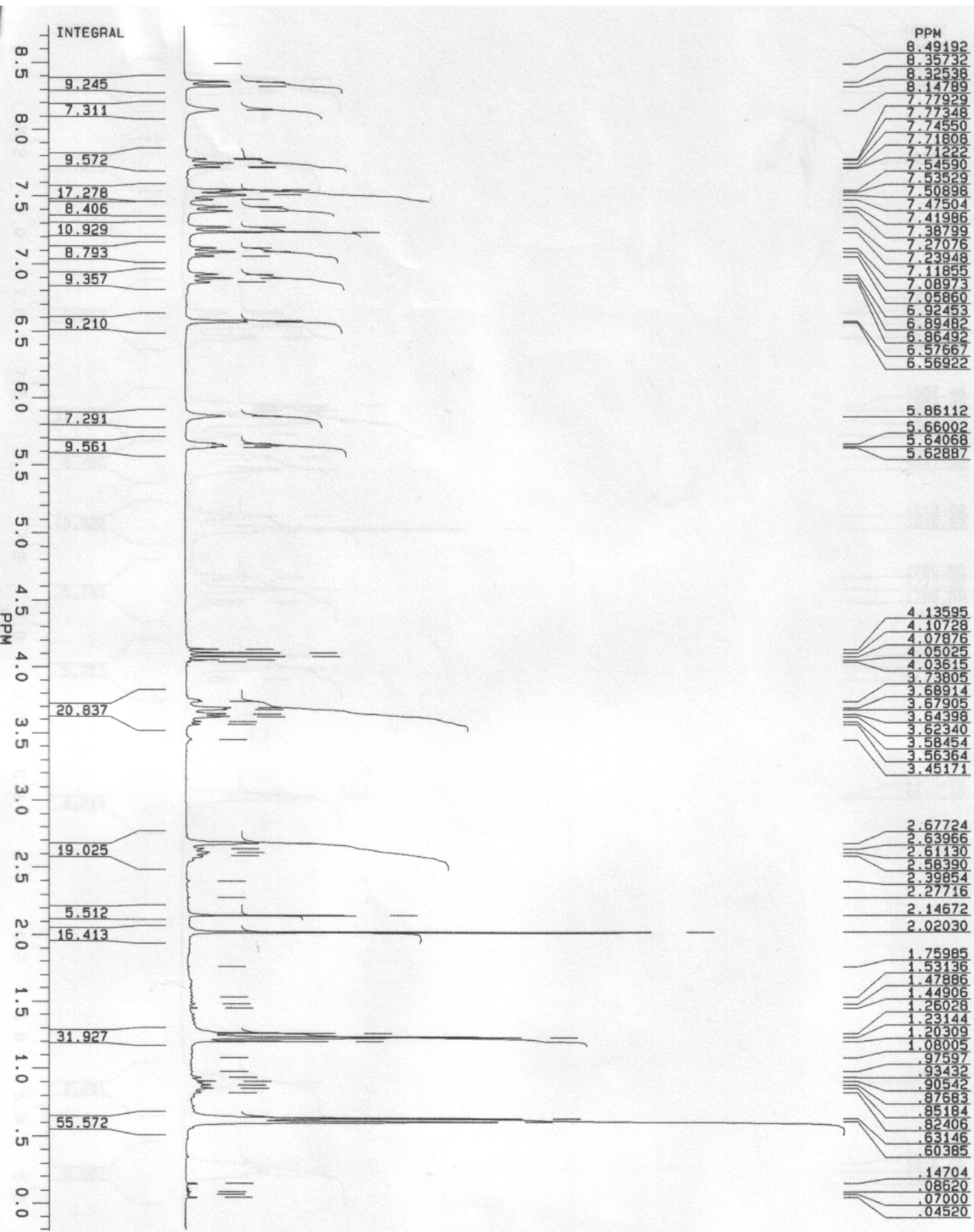
61.741
60.321
57.325

34.816
30.863
29.593
27.340

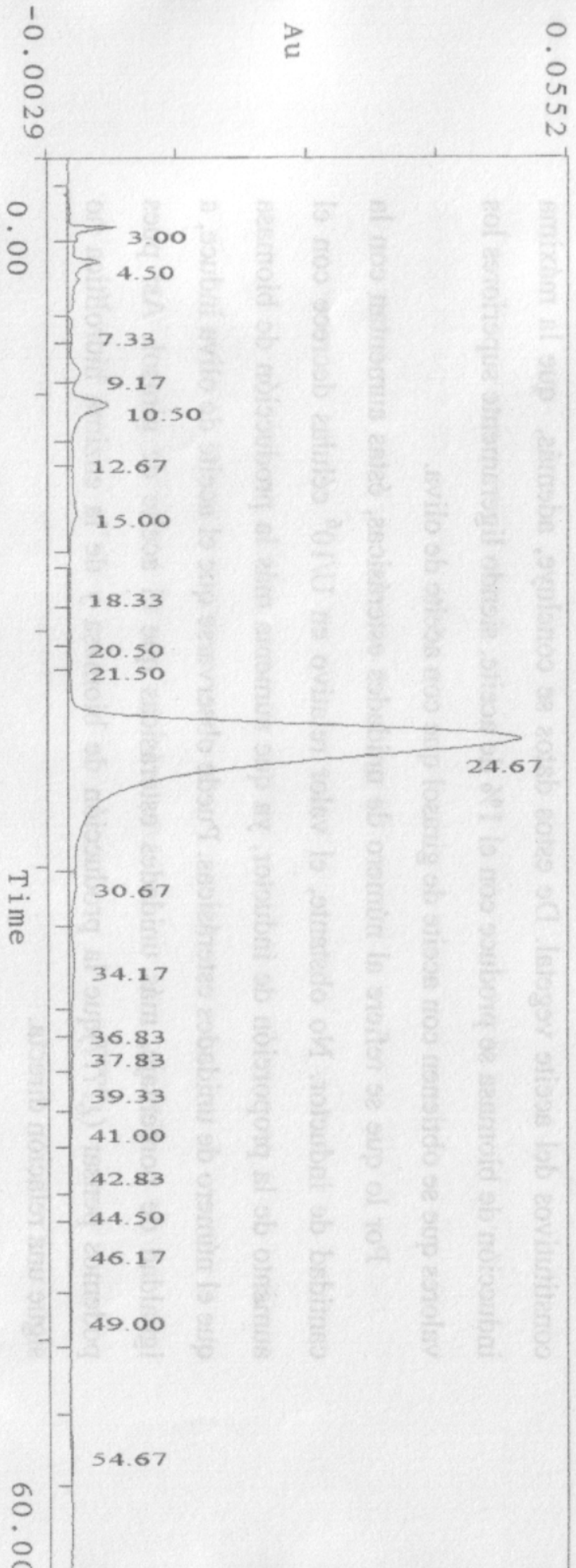
20.976
19.491
17.978
14.095

Espectro 71. **Fiscalina B.**

Espectro 72. HPLC de **Fiscalina B.**



Au



6. CONCLUSIONES

1) Los sistemas de 4-alkil-2-arylalkil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona se obtienen con rendimientos aceptables por síntesis asimétrica al condensar con ácido antranílico el iminoéter de la 2,5-piperazinodiona correspondiente. La aplicación de este método a la síntesis de 1-alkil-2-arylalkilderivados conduce a derivados racémicos en el caso de 1-metilderivados, y los intentos de obtener 1-isopropilderivados resultaron fallidos. Sin embargo, éstos pueden obtenerse por acilación de la correspondiente 2,5-piperazinodiona con cloruro de *o*-azidobenzoilo seguido de ciclación tipo Staudinger-aza-Wittig intramolecular. Este último método origina 1-isopropilderivados con un e.e.>95% y 1-metilderivados con un exceso enantiomérico del 80% y permite también la síntesis de 1-alkil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas a partir de 6-alkil-1-*p*-metoxibencil-2,5-piperazinodionas. En estos casos es importante eliminar el grupo protector *p*-metoxibencilo en la fase previa a la ciclación Staudinger-aza-Wittig intramolecular, dado que su eliminación en el sistema tricíclico es problemática.

2) Los sistemas (4*S*)-4-alkil-2-bencil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas pueden alquilarse en C-1 de forma diastereoselectiva ya que poseen la reactividad de un sintón de glicina en la porción *N*(2)-C(1)-C(11a)=*N*(11).

a) Los derivados de (4*S*)-2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**39**) se alquilan con haluros de bencilo y alilo en medio básico en tiempos relativamente cortos, para dar derivados 1,4-*trans* y 1,4-*cis* en proporción 7:3. Esta relación se ve alterada en algunos casos por mayor facilidad de epimerización en C-1 (R= *p*-nitrobencilo, metilo, deuterio).

b) La diastereoselección aumenta en el 4-isopropilderivado (e.d.= 80%) debido a la menor estabilidad de los isómeros 1,4-*cis* ya que se ha comprobado que los isómeros, 1,4-*trans* (productos de control cinético) se epimerizan en C-1 en los isómeros 1,4-*cis* (productos de control termodinámico).

c) El anión en C-1 formado a partir de los isómeros 1,4-*trans* puede volver a alquilarse para dar 1,1-dialquilderivados mientras que los isómeros 1,4-*cis* ya no generan un anión en C-1 sino en C-4, y se pueden volver a alquilar en esta posición. En ambos casos la alquilación es también diastereoselectiva (1,4-*trans*).

3) El sistema **39** puede también acilarse originando de forma exclusiva, los isómeros 1-*cis* debido a la la mayor posibilidad de epimerización de los isómeros 1,4-*trans* en medio básico. La adición de los aniones en C-1 a aldehídos es también diastereoselectiva en favor de uno de los dos posibles epímeros de configuración 1,4-*cis*, pero estos se obtienen en forma racémica y con bajos rendimientos.

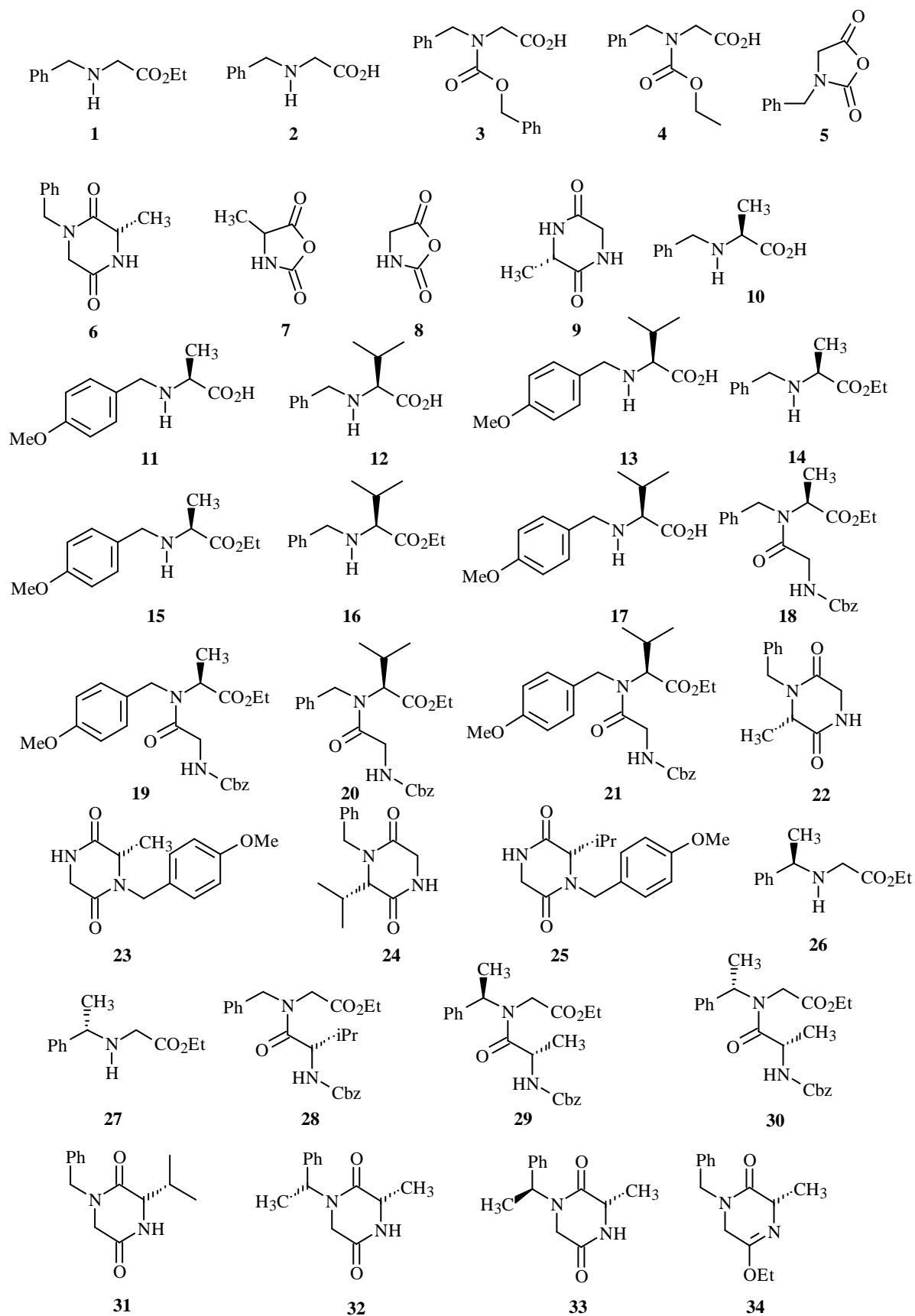
4) La sustitución del radical bencilo en posición *N*-2 por un radical de mayor impedimento estérico, como el 1-feniletilo invierte la diastereoselectividad en las reacciones de alquilación en posición 1, ya que originan los isómeros 1,4-*cis* y 1,4-*trans* en una proporción aproximada de 5:2.

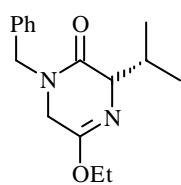
5) Los 1-alkil-2-arilmetilderivados **51** y **53** pueden alquilarse en C-4 en medio básico con una diastereoselectividad mucho mayor hacia el diastereoisómero 1,4-*trans*. En los 1-isopropilderivados se forman exclusivamente estos isómeros y en el caso de los 1-metilderivados el e.d. es superior al 80%.

6) Se ha abordado la síntesis de la Fiscalina B enantioméricamente pura a partir de 1-isopropil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona en dos pasos, aunque con rendimientos moderados. La Fumiquinazolina F se obtuvo en forma racémica a partir de 1-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.

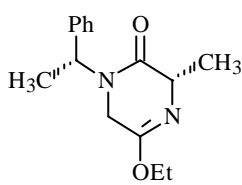
7) Algunos de los productos ensayados como inhibidores de MDR han mostrado una actividad interesante, destacándose el 1,1,2-tribencilderivado **67a**, que en los primeros ensayos ha demostrado ser 7, 59 y 12 veces superior al verapamilo en la reversión de la resistencia a los antineoplásicos doxorubicina, vincristina y paclitaxel, respectivamente. De estos datos biológicos hemos podido deducir que el sistema tricíclico de 4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, que contiene 3 de los 6 anillos de la ardeemina, es donde reside el grupo farmacóforo, el cual incrementa su actividad con la introducción de sustituyentes lipófilos.

7. LISTA DE PRODUCTOS

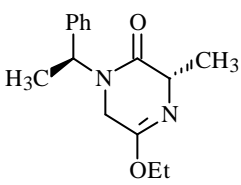




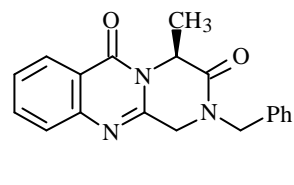
36



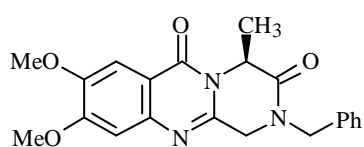
37



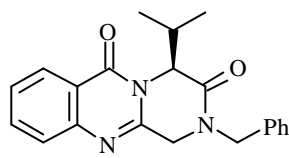
38



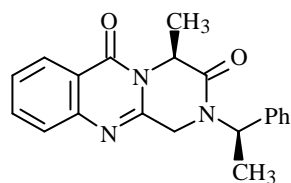
39



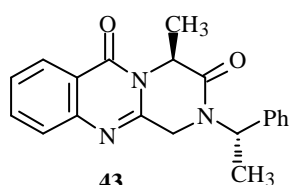
40



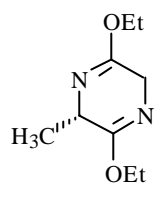
41



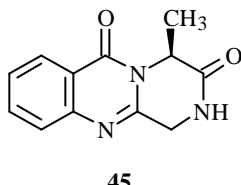
42



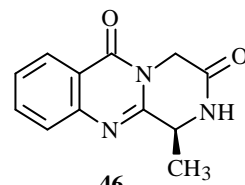
43



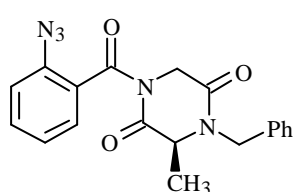
44



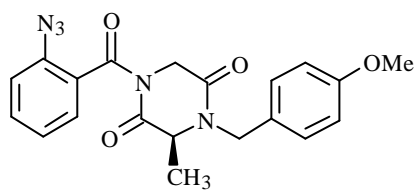
45



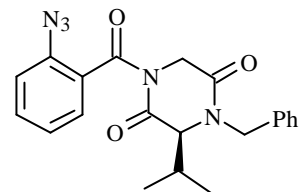
46



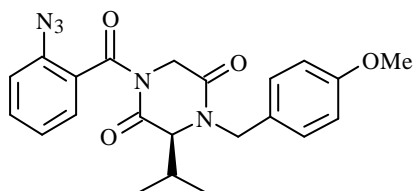
47



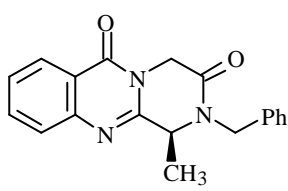
48



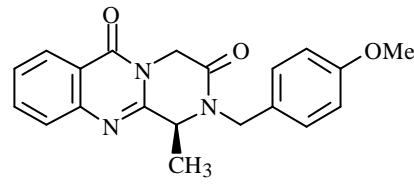
49



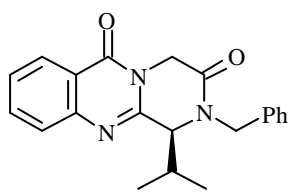
50



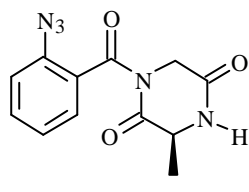
51



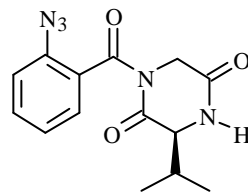
52



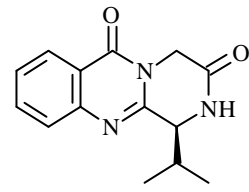
53



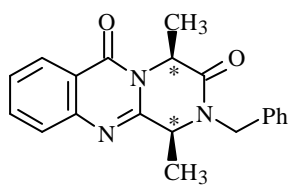
54



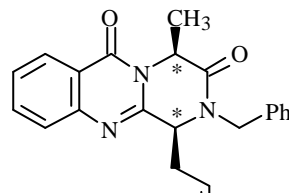
55



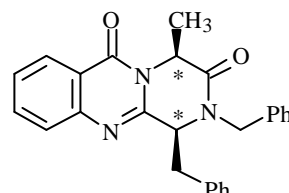
56



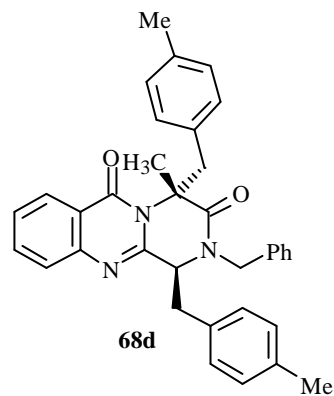
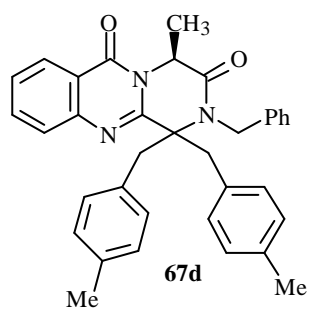
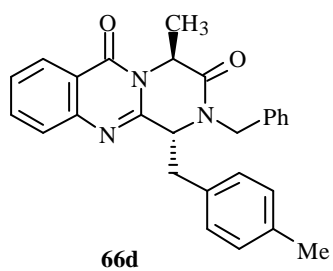
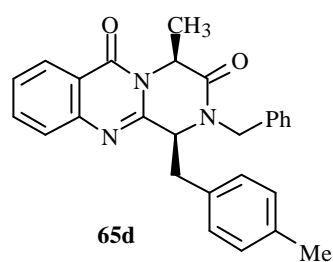
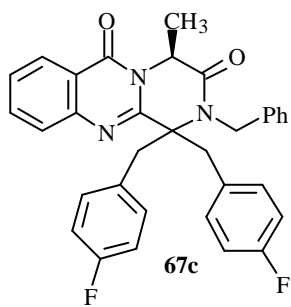
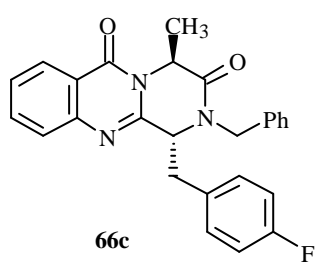
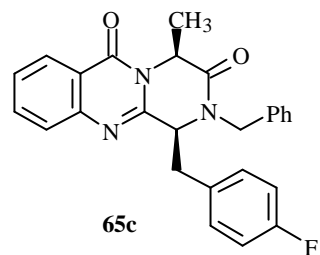
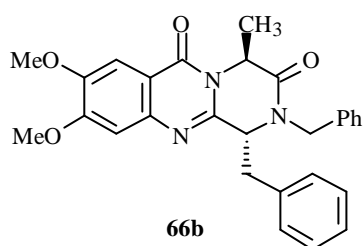
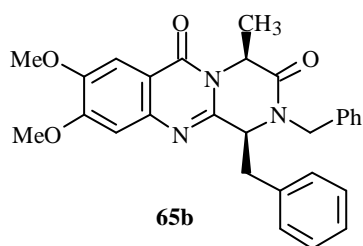
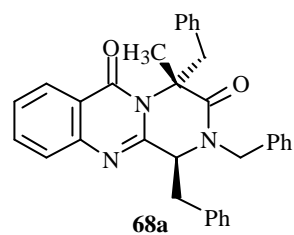
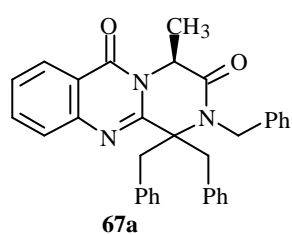
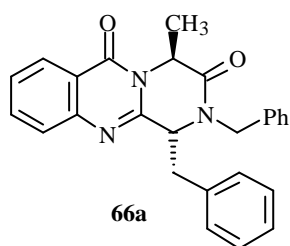
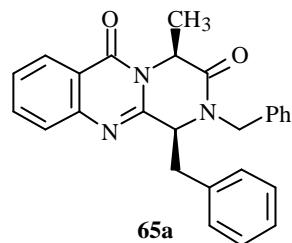
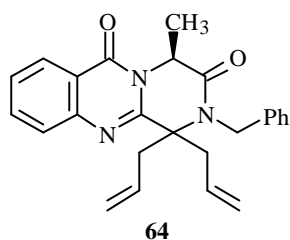
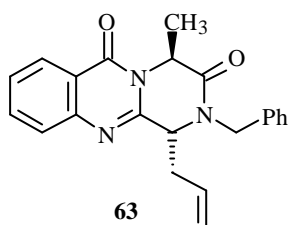
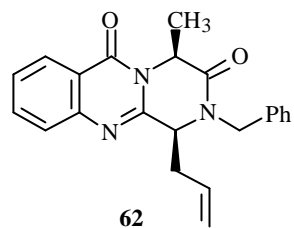
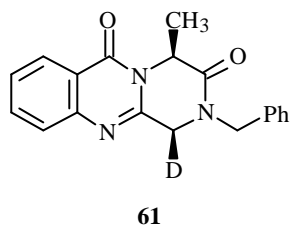
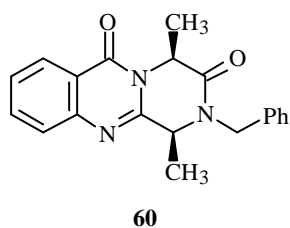
57

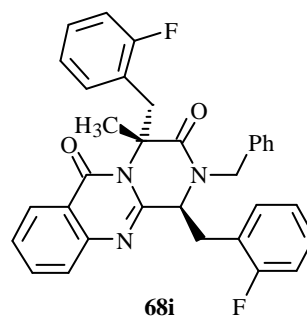
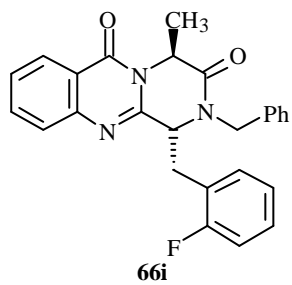
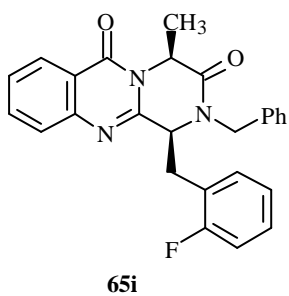
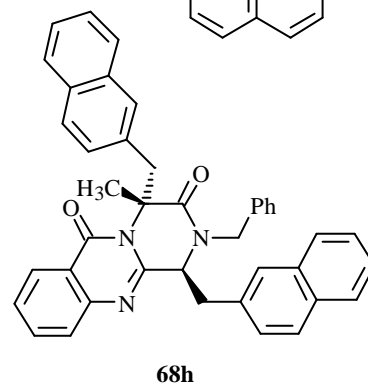
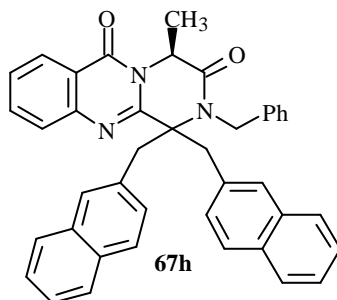
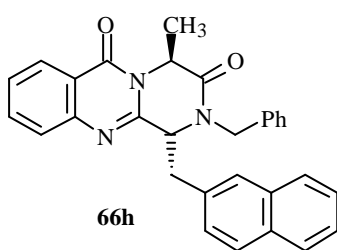
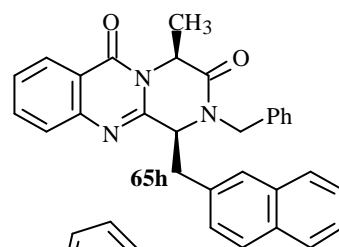
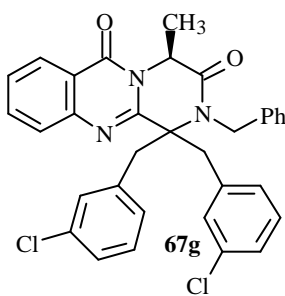
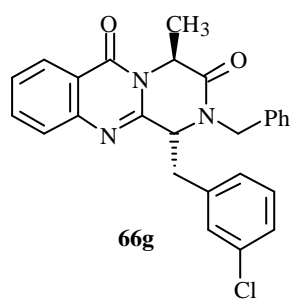
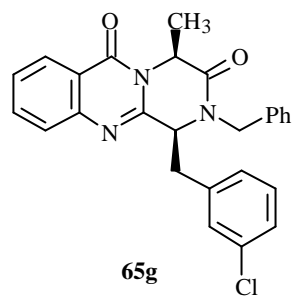
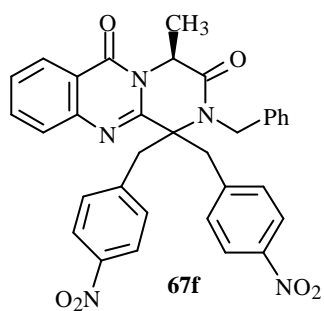
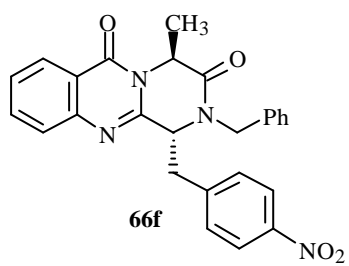
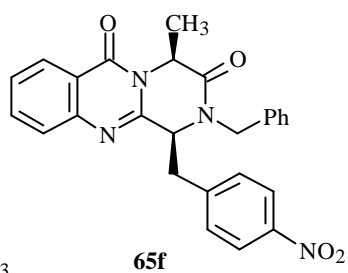
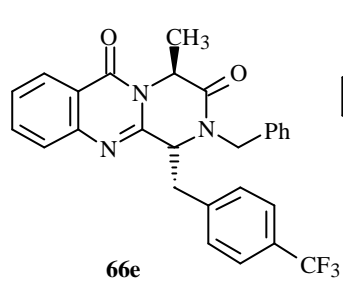
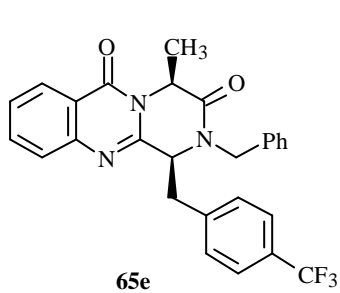


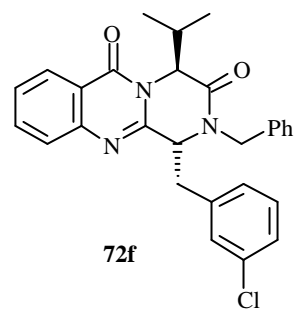
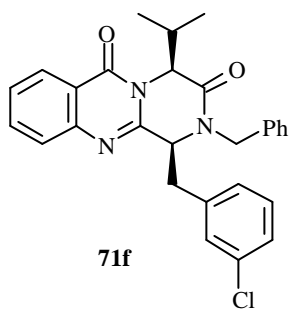
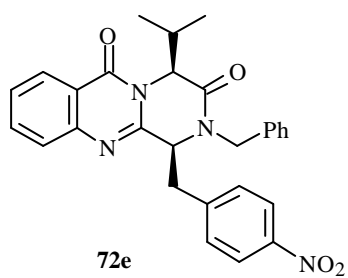
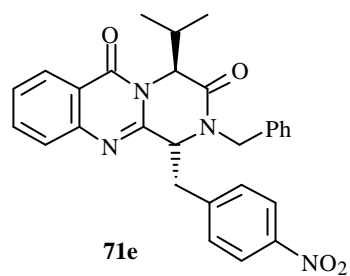
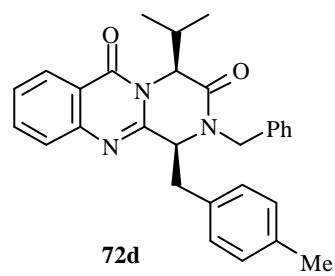
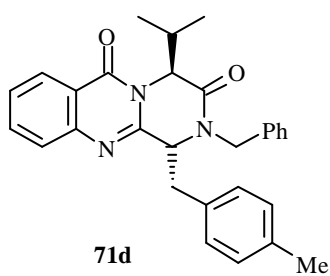
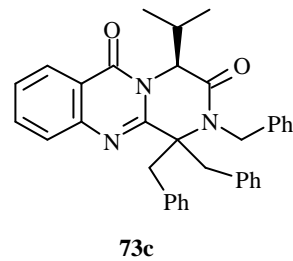
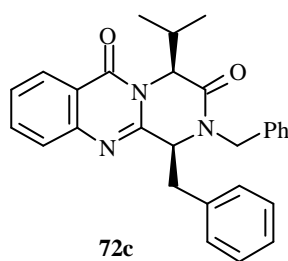
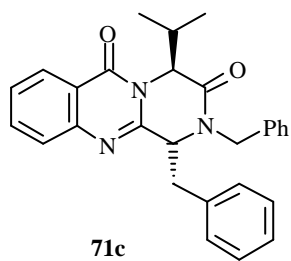
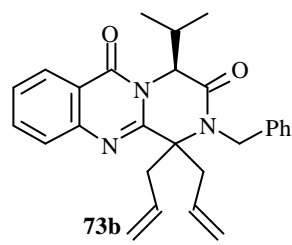
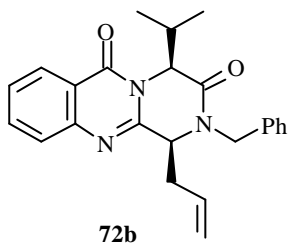
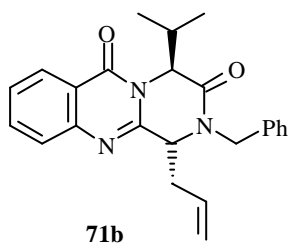
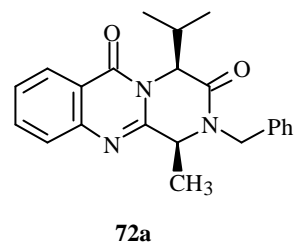
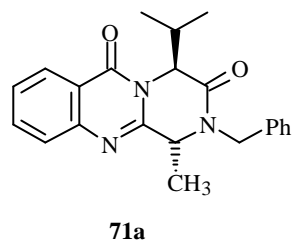
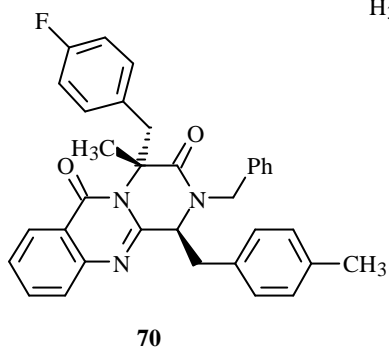
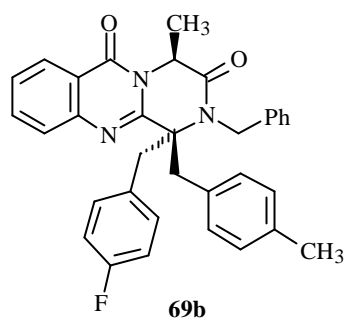
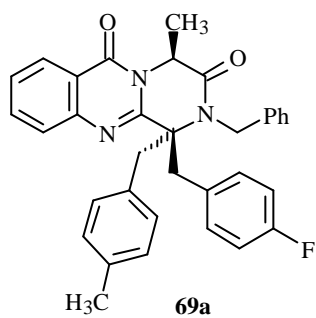
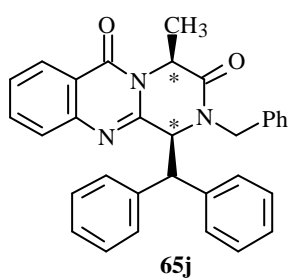
58

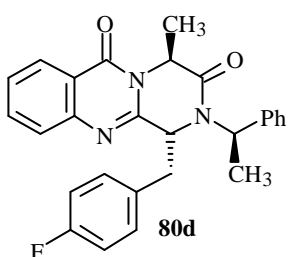
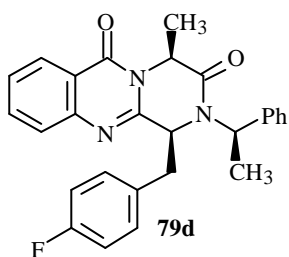
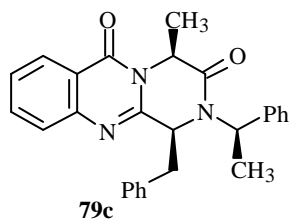
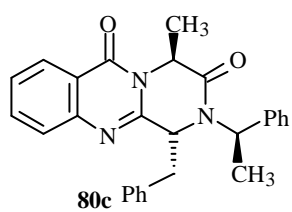
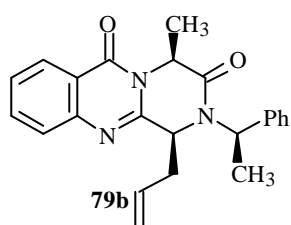
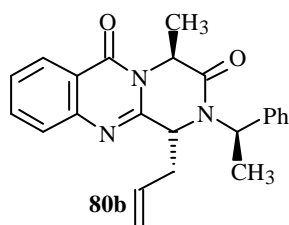
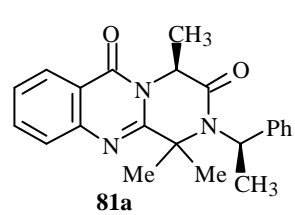
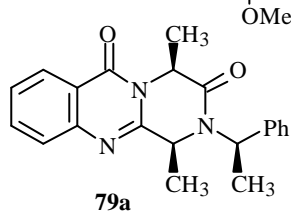
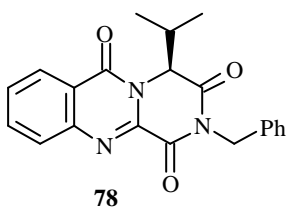
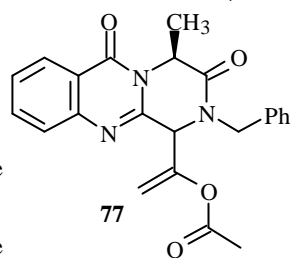
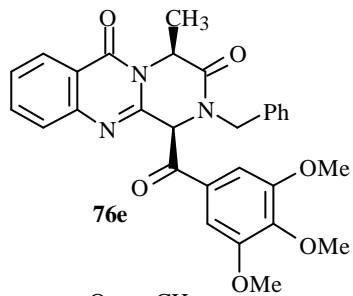
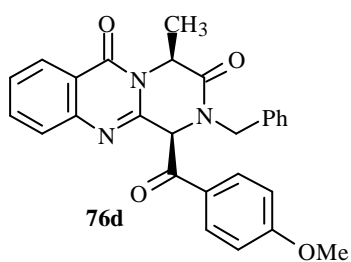
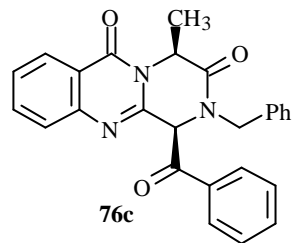
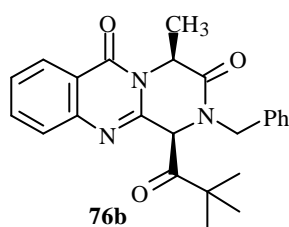
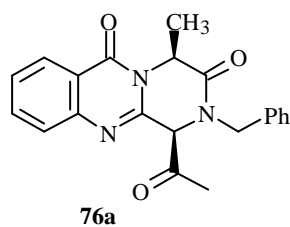
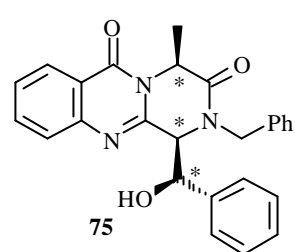
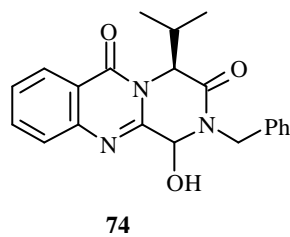
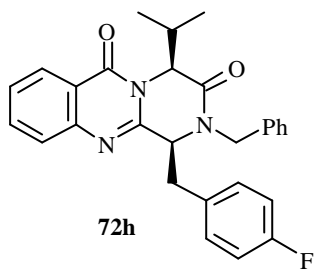
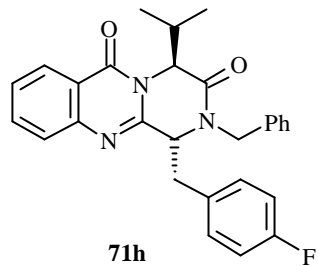
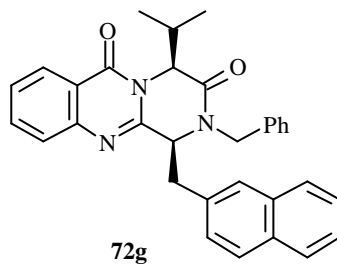
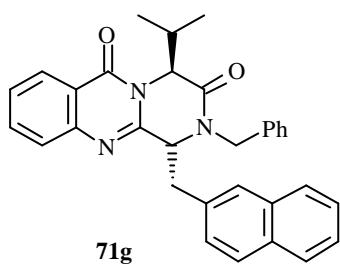


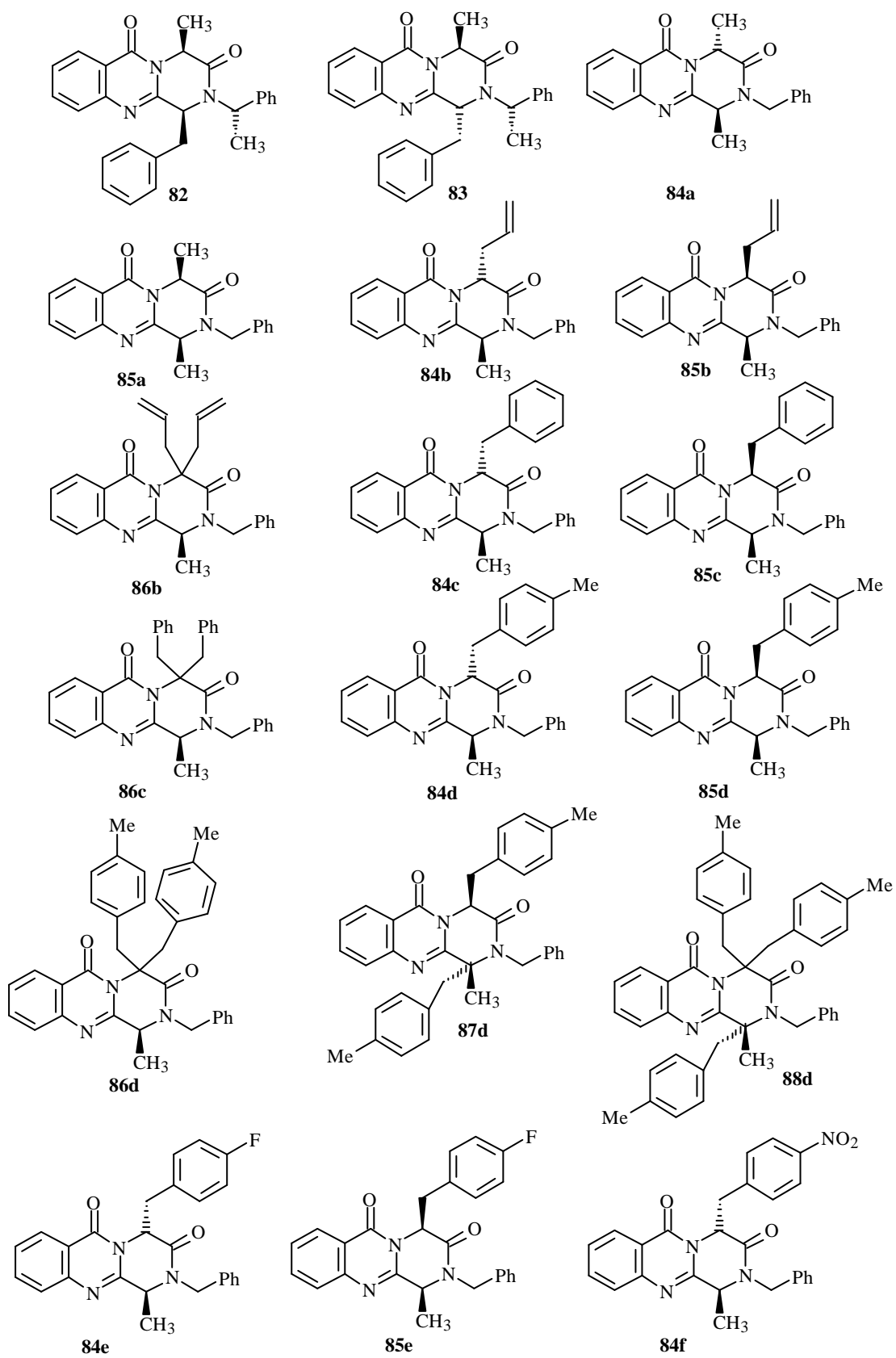
59

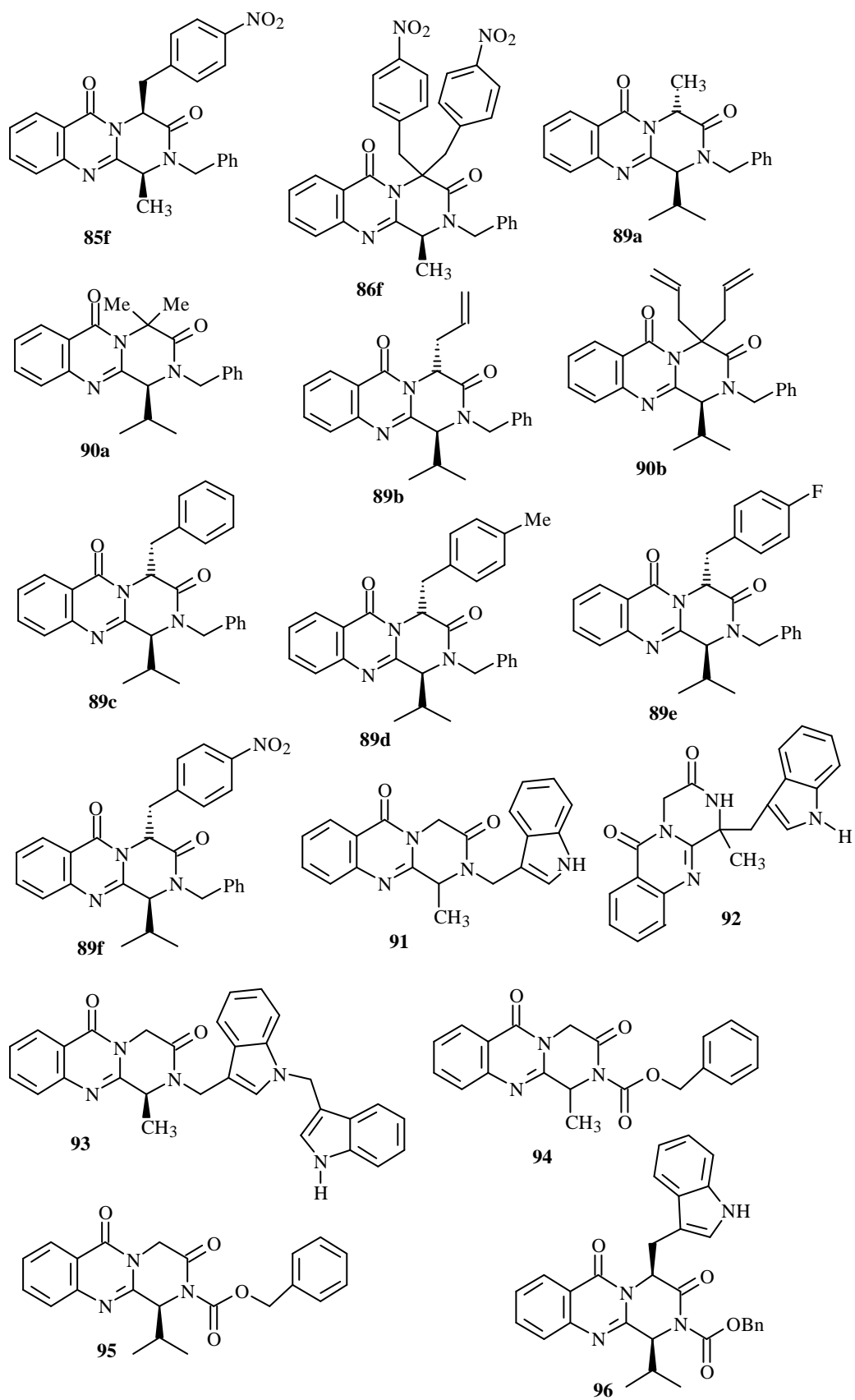


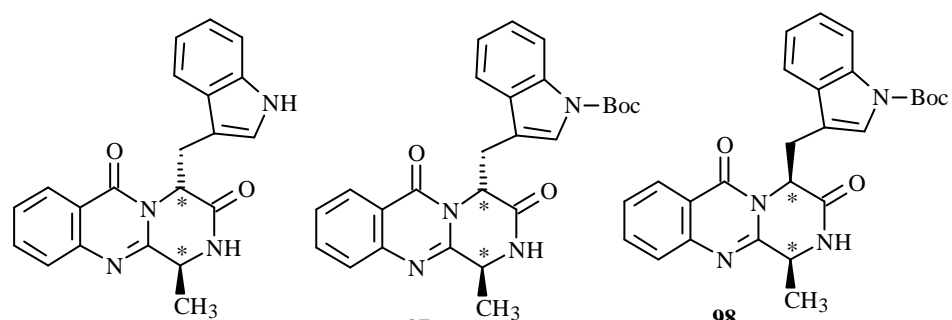




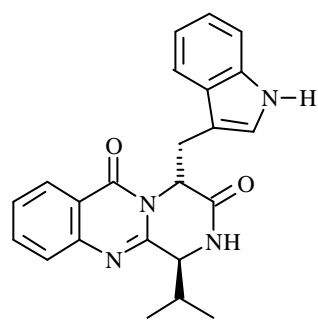
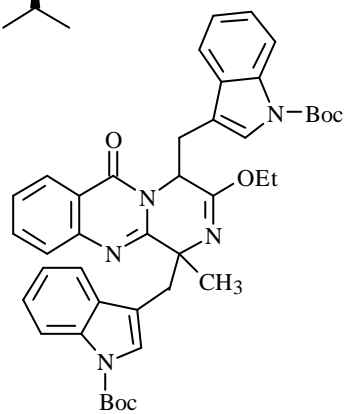
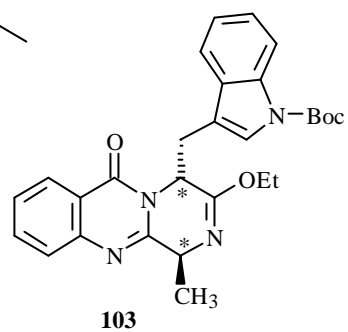
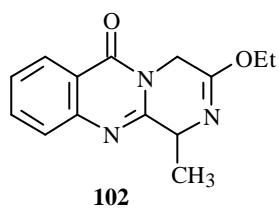
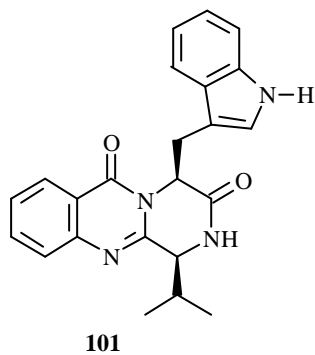
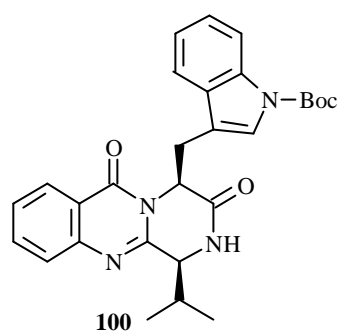
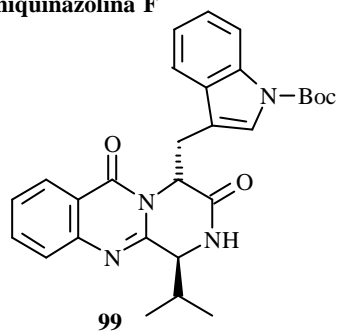








(±) Fumiquinazolina F



fiscalina B

